



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 49/00, 49/04</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/01161</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 14. Januar 1999 (14.01.99)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03143</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 28. Mai 1998 (28.05.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 29 013.2 3. Juli 1997 (03.07.97) DE</p> <p>(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder: PLATZEK, Johannes; Grottkauer Strasse 55, D-12621 Berlin (DE). NIEBALLA, Ulrich; Gossler- strasse 28A, D-14195 Berlin (DE). RADÜCHEL, Bernd; Gollanczstrasse 132, D-13465 Berlin (DE). SCHLECKER, Wolfgang; Friedelstrasse 50, D-12047 Berlin (DE). WEIN- MANN, Hanns-Joachim; Westhofener Weg 23, D-14129 Berlin (DE). FRENZEL, Thomas; Paul-Schneider-Strasse 41, D-12247 Berlin (DE). MISSELWITZ, Bernd; Hat- twichstrasse 61, D-16548 Glienicke (DE). EBERT, Wolfgang; Ernst-Thälmann-Platz 2, D-15831 Mahlow (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03143</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 28. Mai 1998 (28.05.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 29 013.2 3. Juli 1997 (03.07.97) DE</p> <p>(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder: PLATZEK, Johannes; Grottkauer Strasse 55, D-12621 Berlin (DE). NIEBALLA, Ulrich; Gossler- strasse 28A, D-14195 Berlin (DE). RADÜCHEL, Bernd; Gollanczstrasse 132, D-13465 Berlin (DE). SCHLECKER, Wolfgang; Friedelstrasse 50, D-12047 Berlin (DE). WEIN- MANN, Hanns-Joachim; Westhofener Weg 23, D-14129 Berlin (DE). FRENZEL, Thomas; Paul-Schneider-Strasse 41, D-12247 Berlin (DE). MISSELWITZ, Bernd; Hat- twichstrasse 61, D-16548 Glienicke (DE). EBERT, Wolfgang; Ernst-Thälmann-Platz 2, D-15831 Mahlow (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03143</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 28. Mai 1998 (28.05.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 29 013.2 3. Juli 1997 (03.07.97) DE</p> <p>(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder: PLATZEK, Johannes; Grottkauer Strasse 55, D-12621 Berlin (DE). NIEBALLA, Ulrich; Gossler- strasse 28A, D-14195 Berlin (DE). RADÜCHEL, Bernd; Gollanczstrasse 132, D-13465 Berlin (DE). SCHLECKER, Wolfgang; Friedelstrasse 50, D-12047 Berlin (DE). WEIN- MANN, Hanns-Joachim; Westhofener Weg 23, D-14129 Berlin (DE). FRENZEL, Thomas; Paul-Schneider-Strasse 41, D-12247 Berlin (DE). MISSELWITZ, Bernd; Hat- twichstrasse 61, D-16548 Glienicke (DE). EBERT, Wolfgang; Ernst-Thälmann-Platz 2, D-15831 Mahlow (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: PERFLUOROALKYLATED OLIGOMER COMPOUNDS, PROCESS FOR PREPARING THE SAME AND THEIR USE IN NMR DIAGNOSIS</p> <p>(54) Bezeichnung: OLIGOMERE, PERFLUORALKYLHALTIGE VERBINDUNGEN, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG IN DER NMR-DIAGNOSTIK</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Perfluoroalkylated oligomer compounds have the general formula (I) A-R^F, in which A is a molecular fraction with 2-6 metal complexes bonded to an annular structural chain directly or via a linker with a nitrogen atom; and R^F is a perfluorinated, straight-chain or branched carbon chain of formula C_nF_{2n}E, in which is a terminal fluorine, chlorine, bromine, iodine or hydrogen atom and n equals 4-30. These compounds are valuable for diagnosis, in particular as <i>in-vivo</i> contrasting agents.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Oligomere, perfluoralkylhaltige Verbindungen der allgemeinen Formel (I) A-R^F, worin A ein Molekülteil ist, der 2 - 6 Metallkomplexe enthält, die direkt oder über einen Linker an ein Stickstoffatom einer ringförmigen Gerüstkette gebunden sind und R^F eine perfluorierte, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit der Formel C_nF_{2n}E ist, in der E ein endständiges Fluor-, Chlor-, Brom-, Jod- oder Wasserstoffatom darstellt und n für die Zahlen 4 - 30 steht, sind wertvolle Verbindungen für die Diagnostik, insbesondere als <i>in-vivo</i>-Kontrastmittel.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

**Oligomere, perfluoralkylhaltige Verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung und
ihre Verwendung in der NMR-Diagnostik**

5

Die Erfindung betrifft die in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstände, d. h. neue, oligomere, perfluoralkylhaltige Verbindungen, pharmazeutische Mittel enthaltend diese Verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung, und ihre Verwendung als
10 Kontrastmittel in der ^1H -NMR-Diagnostik und -Spektroskopie, Röntgendiagnostik, Radiodiagnostik sowie als Radiotherapeutika.

Die kernmagnetische Resonanz (NMR) ist heute eine breit angewendete, für die in vivo-Bildgebung ausgenutzte Methode der medizinischen Diagnose, mit der über die Messung
15 der magnetischen Eigenschaften der Protonen im Körperwasser Körpergefäße und Körpergewebe (einschließlich Tumore) dargestellt werden können. Es werden hierzu z. B. Kontrastmittel eingesetzt, die durch Beeinflussung bestimmter NMR-Parameter der Körperprotonen (z. B. der Relaxationszeiten T^1 und T^2) eine Kontrastverstärkung in den resultierenden Bildern bewirken bzw. diese Bilder erst lesbar machen. Vor allem kommen
20 Komplexe paramagnetischer Ionen, wie z. B. Gadolinium-enthaltende Komplexe (z. B. Magnevist[®]) aufgrund des Effektes der paramagnetischen Ionen auf die Verkürzung der Relaxationszeiten zur Anwendung. Ein Maß für die Verkürzung der Relaxationszeit ist die Relaxivity, die in $\text{mM}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ angegeben wird.

25 Paramagnetische Ionen, wie z. B. Gd^{3+} , Mn^{2+} , Cr^{3+} , Fe^{3+} und Cu^{2+} können nicht in freier Form als Lösungen verabreicht werden, da sie hoch toxisch sind. Um diese Ionen für eine in vivo-Anwendung geeignet zu machen, werden sie in der Regel komplexiert, was erstmalig in EP 0 071 564 A1 beschrieben wird (Komplexierung mit Aminopolycarbonsäuren, z. B. mit Diethylentriamin-pentaessigsäure [DTPA]). Das Di-N-
30 methylglucaminsalz des Gd-DTPA-Komplexes ist unter dem Namen Magnevist[®] bekannt und wird u. a. zur Diagnose von Tumoren im menschlichen Gehirn und in der Niere angewandt.

Das in der französischen Patentschrift 25 39 996 beschriebene Megluminsalz der Gd-DOTA (Gadolinium-III-Komplex des 1,4,7,10-Tetracarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecans) ist ein weiteres Kontrastmittel, das sich in der
35

Kernspintomographie ebenfalls sehr gut bewährt hat und unter dem Namen Dotarem[®] registriert wurde.

5 Diese Kontrastmittel sind jedoch nicht für alle Anwendungsfälle befriedigend einzusetzen. So verteilen sich die zur Zeit klinisch eingesetzten Kontrastmittel für die modernen bildgebenden Verfahren Kernspintomographie (MRI) und Computertomographie (CT) wie z.B. Magnevist[®], Pro Hance[®], Ultravist[®] und Omniscan[®] im gesamten extrazellulären Raum des Körpers (im Intravasalraum und im Interstitium).

10 Besonders zur Darstellung von Gefäßen sind jedoch Kontrastmittel wünschenswert, die sich bei Applikation in den vasalen Raum (Gefäßraum) auch ausschließlich in diesem verteilen und ihn damit markieren (sog. blood-pool-agents).

15 Es wurde versucht, diese Probleme durch Verwendung von Komplexbildnern, die an Makro- oder Biomoleküle gebunden sind, zu lösen. Damit war man bisher nur sehr begrenzt erfolgreich.

20 So ist beispielsweise die Anzahl paramagnetischer Zentren in den Komplexen, die in den EP 0 088 695 A1 und EP 0 150 844 A1 beschrieben sind, für eine zufriedenstellende Bildgebung nicht ausreichend.

25 Erhöht man die Anzahl der benötigten Metallionen durch mehrfache Einführung komplexierender Einheiten in ein makromolekulares Biomolekül, so ist das mit einer nicht tolerierbaren Beeinträchtigung der Affinität und/oder Spezifität dieses Biomoleküls verbunden [J. Nucl. Med. 24, 1158 (1983)].

30 Makromolekulare Kontrastmittel für die Angiographie, wie Albumin-Gd-DTPA, werden in Radiology 1987; 162: 205 beschrieben. Albumin-Gd-DTPA zeigt jedoch 24 Stunden nach intravenöser Injektion bei der Ratte eine Anreicherung im Lebergewebe, die fast 30 % der Dosis ausmacht. Außerdem werden in 24 Stunden nur 20 % der Dosis eliminiert.

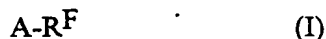
35 Das Makromolekül Polylysin-Gd-DTPA (EP 0 233 619 A1) kann ebenfalls als blood-pool-agent eingesetzt werden. Diese Verbindung besteht jedoch herstellungsbedingt aus einem Gemisch von Molekülen verschiedener Größe. Bei Ausscheidungsversuchen bei der Ratte konnte gezeigt werden, daß dieses Makromolekül unverändert durch glomeruläre Filtration über die Niere ausgeschieden wird. Synthesebedingt enthält Polylysin-Gd-DTPA

aber auch Makromoleküle, die so groß sind, daß sie bei der glomerulären Filtration die Kapillaren der Niere nicht passieren können und somit im Körper zurückbleiben.

Auch makromolekulare Kontrastmittel auf der Basis von Kohlenhydraten, z.B. Dextran, sind beschrieben worden (EP 0 326 226 A1). Der Nachteil dieser Verbindungen liegt darin, daß diese in der Regel nur ca. 5 % des signalverstärkenden paramagnetischen Kations tragen.

Aufgabe der Erfindung war es daher, neue Kontrastmittel zur Verfügung zu stellen, die die genannten Nachteile nicht aufweisen und insbesondere bei der ^1H -NMR-Diagnostik eine höhere Protonen-Relaxivität zeigen und damit bei einer Steigerung der Signalintensität eine Reduzierung der Dosis erlauben. Ferner sollen die Kontrastmittel stabil sein, gut verträglich und vor allem organspezifische Eigenschaften aufweisen, wobei einerseits ihre Retention in den zu untersuchenden Organen ausreichend sein soll, um bei geringer Dosierung die für eine zweifelsfreie Diagnose notwendige Anzahl an Bildern zu erhalten, andererseits aber anschließend eine möglichst schnelle und weitestgehend vollständige Ausscheidung der Metalle aus dem Körper gewährleistet sein soll.

Die Aufgabe der Erfindung wird mit den oligomeren, perfluoralkylhaltigen Verbindungen der allgemeinen Formel I gelöst:



worin

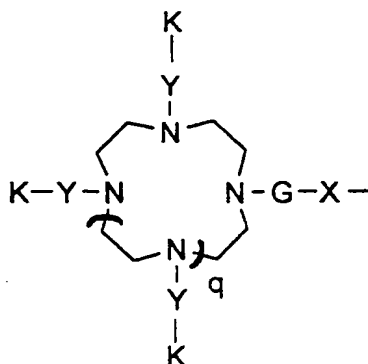
- A ein Molekülteil ist, der 2 - 6 Metallkomplexe enthält, die direkt oder über einen Linker an ein Stickstoffatom einer ringförmigen Gerüstkette gebunden sind

und

- R^{F} eine perfluorierte, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit der Formel $-\text{C}_n\text{F}_{2n}\text{E}$ ist, in der E ein endständiges Fluor-, Chlor-, Brom-, Jod- oder Wasserstoffatom darstellt und n für die Zahlen 4 - 30 steht,

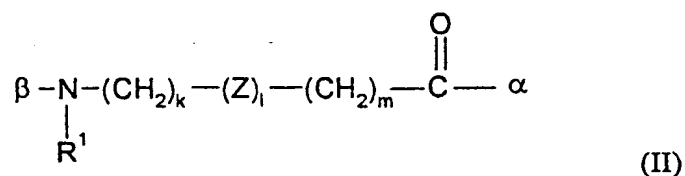
dadurch gekennzeichnet,

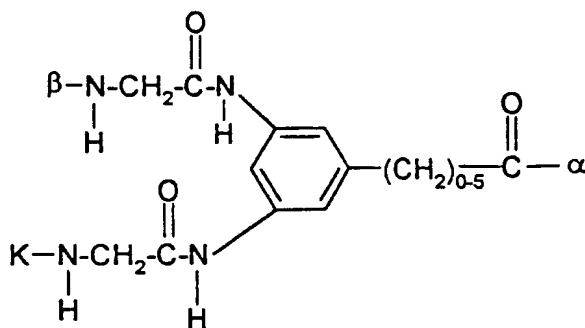
daß das Molekülteil A die folgende Struktur aufweist:



5 wobei

- q eine Zahl 0,1,2 oder 3 ist,
- K für einen Komplexbildner oder Metallkomplex oder deren Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide steht,
- X eine direkte Bindung zur Perfluoralkylgruppe, eine Phenylengruppe oder eine C₁-C₁₀-Alkylengruppe ist, die gegebenenfalls 1 - 15 Sauerstoff-, 1 - 5 Schwefelatome, 1 - 10 Carbonyl-, 1 - 10 (NR)-, 1 - 2 NRSO₂-, 1 - 10 CONR-, 1 Piperidin-, 1 - 3 SO₂-, 1 - 2 Phenylengruppen enthält oder gegebenenfalls durch 1 - 3 Reste R^F substituiert ist, worin R für ein Wasserstoffatom, eine Phenyl-, Benzyl- oder eine C₁-C₁₅-Alkylgruppe steht, die gegebenenfalls 1 - 2 NHCO-, 1 - 2 CO-Gruppen, 1 - 5 Sauerstoffatome enthält und gegebenenfalls durch 1 - 5 Hydroxy-, 1 - 5 Methoxy-, 1 - 3 Carboxy-, 1 - 3 R^F-Reste substituiert ist
- Y eine direkte Bindung oder eine Kette der allgemeinen Formel II oder III ist:





(III)

worin

■ R^1 ein Wasserstoffatom, eine Phenylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine C_1 - C_7 Alkylgruppe ist, die gegebenenfalls substituiert ist mit einer Carboxy-, einer Methoxy- oder einer Hydroxygruppe,

■ Z eine direkte Bindung, eine Polyglycolethergruppe mit bis zu 5 Glycoleinheiten oder ein Molekülteil der allgemeinen Formel IV ist



worin R^2 eine C_1 - C_7 -Carbonsäure, eine Phenylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{-NH-K}$ -Gruppe ist,

■ α die Bindung an das Stickstoffatom der Gerüstkette, β die Bindung zum Komplexbildner oder Metallkomplex K darstellt,
 ■ und in der die Variablen k und m für natürliche Zahlen zwischen 0 und 10 und 1 für 0 oder 1 stehen,

und wobei

- G eine CO- oder SO_2 -Gruppe ist.

Diese Verbindungen weisen eine überraschend hohe Protonen-Relaxivity im Vergleich zu den im Handel befindlichen ^1H -NMR-Kontrastmitteln Magnevist[®], Dotarem[®], Omniscan[®] und Pro Hance[®] auf (hier liegen die Werte für die T^1 -Relaxivity zwischen 3,5 - 4,9 [$\text{mM}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$, 39 °C, 0,47 T], siehe dazu Tabelle 1 vor Beispiel 28).

- Daneben sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in hervorragender Weise zur Erkennung und Lokalisierung von Gefäßkrankheiten geeignet, da sie sich bei Applikation in den Intravasalraum ausschließlich in diesem verteilen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen ermöglichen es, mit Hilfe der Kernspintomographie gut durchblutetes von
5 schlecht durchblutetem Gewebe abzugrenzen und somit eine Ischämie zu diagnostizieren. Auch infarziertes Gewebe läßt sich aufgrund seiner Anämie vom umliegenden gesunden oder ischämischen Gewebe abgrenzen, wenn die erfindungsgemäßen Kontrastmittel angewandt werden. Dies ist von besonderer Bedeutung, wenn es z.B. darum geht, einen Herzinfarkt von einer Ischämie zu unterscheiden.
- 10 Gegenüber den bisher als blood-pool-agents eingesetzten makromolekularen Verbindungen, wie beispielsweise Gd-DTPA-Polylysin, zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen ebenfalls eine höhere T^1 -Relaxivity und zeichnen sich somit durch eine Steigerung der Signalintensität bei der NMR-Bildgebung aus. Da sie daneben eine
15 verlängerte Retention im Blutraum haben, können sie auch in relativ kleinen Dosierungen (von z. B. $\leq 50 \mu\text{mol Gd/kg}$ Körpergewicht) appliziert werden. Vor allem aber werden die erfindungsgemäßen Verbindungen rasch und weitestgehend vollständig aus dem Körper eliminiert.
- 20 Ferner zeigte sich, daß sich die erfindungsgemäßen Verbindungen in Gebieten mit erhöhter Gefäßpermeabilität, wie z.B. in Tumoren, anreichern; sie erlauben Aussagen über die Perfusion von Geweben, geben die Möglichkeit, das Blutvolumen in Geweben zu bestimmen, die Relaxationszeiten bzw. Densitäten des Blutes selektiv zu verkürzen, und die Permeabilität der Blutgefäße bildlich darzustellen. Solche physiologischen
25 Informationen sind nicht durch den Einsatz von extrazellulären Kontrastmitteln, wie z.B. Gd-DTPA (Magnevist[®]), zu erhalten. Aus diesen Gesichtspunkten ergeben sich auch die Einsatzgebiete bei den modernen bildgebenden Verfahren Kernspintomographie und Computertomographie: spezifischere Diagnose von malignen Tumoren, frühe
Therapiekontrolle bei zytostatischer, antiphlogistischer oder vaso-dilatativer Therapie,
30 frühe Erkennung von minderperfundierten Gebieten (z.B. im Myokard), Angiographie bei Gefäßerkrankungen, und Erkennung und Diagnose von (sterilen oder infektiösen) Entzündungen.
- Außerdem zeigte sich, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung nicht nur als
35 blood-pool-agents geeignet sind, sondern auch als lymphspezifische NMR-Kontrastmittel (Lymphographika) in hervorragender Weise eingesetzt werden können.

- Die Darstellung von Lymphknoten ist von zentraler Bedeutung für die frühe Erkennung des metastatischen Befalls bei Krebspatienten. Die erfindungsgemäßen Kontrastmittel erlauben es, kleine Metastasen in nicht-vergrößerten Lymphknoten (<2 cm) von Lymphknotenhyperplasien ohne malignen Befall zu unterscheiden. Dabei können die
- 5 Kontrastmittel intravasal oder interstitiell/intrakutan appliziert werden. Die Applikation interstitiell/intrakutan hat den Vorteil, daß die Substanz direkt vom streuenden Herd (z.B. Primärtumor) durch die entsprechenden Lymphwege in die potentiell betroffenen, regionalen Lymphknotenstationen transportiert wird. Gleichfalls kann mit einer geringen Dosis eine hohe Konzentration des Kontrastmittels in den Lymphknoten erreicht werden.
- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen erfüllen alle Voraussetzungen, die von Kontrastmitteln in der indirekten NMR-Lymphographie verlangt werden: gute lokale Verträglichkeit, rascher Abtransport vom Injektionsort, rasche und weitestgehend vollständige Ausscheidung aus dem Gesamtorganismus. Ferner zeigen sie eine hohe
- 15 Anreicherung über mehrere Lymphknotenstationen und erlauben damit relevante diagnostische Aussagen. So konnte am Meerschweinchenmodell eine hohe Anreicherung über mehrere Lymphknotenstationen (popliteal, inguinal, iliakal) nach s.c. Gabe (2,5 - 10 µmol/kg Körpergewicht, Injektion in Zwischenzehenträume der Hinterpfote) gezeigt werden. In besonders geeigneten Fällen wurden so in der zweiten (inguinal) und dritten
- 20 (iliakal) Station noch Gadoliniumkonzentrationen von jeweils ≥ 200 bzw. ≥ 300 µmol/l erhalten. Üblicherweise sind mit den erfindungsgemäßen Verbindungen Lymphknotenkonzentrationen bis zu 1000 µmol/l zu erhalten.
- 25 Beim Menschen können die erfindungsgemäßen Verbindungen lokal (entweder subkutan oder direkt perkutan in das interessierende Gewebe) injiziert werden. Es sind mehrere Injektionsorte (Quaddeln) mit einem jeweiligen Injektionsvolumen von 0,2 bis 1 ml gruppiert um den zu untersuchenden Bereich herum (z.B. Tumor) möglich. Das injizierte Gesamtvolumen sollte dabei 5 ml in keinem Fall übersteigen. Das bedeutet, daß in der
- 30 Formulierung eine Metallkonzentration von 75 - 100 mmol/l vorliegen muß, damit eine potentielle klinische Dosis von 5 - 10 µmol/kg Körpergewicht mit diesem Volumen appliziert werden kann. Der Applikationsort hängt davon ab, ob ein bestimmtes Lymphabflußgebiet aus dem dazu zugeordneten Gewebe spezifisch angefärbt werden soll (z.B. bei gynäkologischen oder Rektumtumoren), oder ob das unbekannte Abflußgebiet
- 35 einer bestimmten Läsion (ergo der Bereich für eine mögliche therapeutische Intervention z.B. beim Melanom oder Mammakarzinom) dargestellt werden soll.

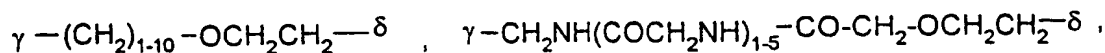
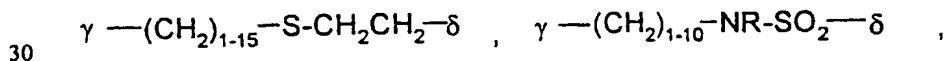
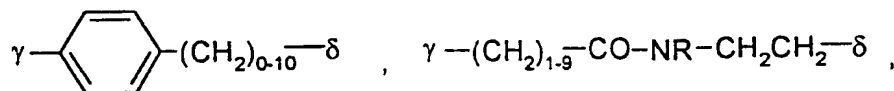
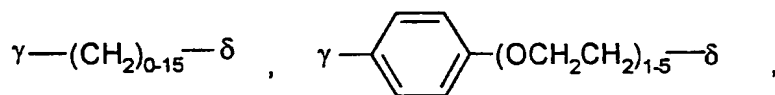
- Für die MR-Bildgebung werden im normalen Lymphknotengewebe, wo die Anreicherung der Verbindung erfolgt, Gadoliniumkonzentrationen von mindestens 40 $\mu\text{mol/l}$ und höchstens 2500 $\mu\text{mol/l}$ benötigt. Die Bildgebung kann (je nach Injektionsort und Gewebe) nach 30 Minuten oder bis zu 4 - 6 Stunden nach Injektion der erfindungsgemäßen
- 5 Verbindungen erfolgen. Da mit den erfindungsgemäßen Verbindungen von Gadoliniumkomplexen vor allem die T^1 -Relaxationszeiten der Protonen des Wassers des Lymphknotengewebes beeinflusst werden, sind T^1 -gewichtete Sequenzen am besten in der Lage, ein NMR-Enhancement der Lymphknotenstationen nachzuweisen. Da Lymphknoten sehr häufig in Fettgewebe
- 10 eingebettet sind, und dieses eine sehr hohe Signalintensität auf solchen Sequenzen besitzt, bieten sich fett-unterdrückte Meßmethoden an. Paramagnetische Gadoliniumkomplexe in Verbindung mit fett-unterdrückten, T^1 -gewichteten Meßsequenzen haben gegenüber Formulierungen von superparamagnetischen Eisenoxidpartikeln den großen Vorteil, daß sie NMR-Bilder mit höherer räumlicher Auflösung, mit geringeren Distorsionsartefakten
- 15 (aufgrund von Suszeptibilitätsartefakten) und mit kürzerer Aufnahmezeit erlauben.

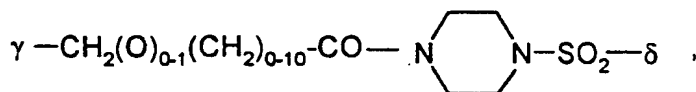
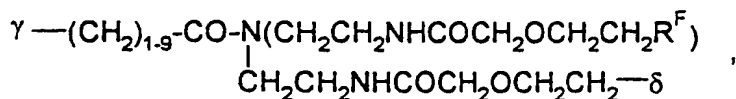
Da eine positive Markierung der Lymphknoten erfolgt (d.h. Signalanstieg), sind auch NMR-Aufnahmen ohne Kontrastmittel zum Vergleich nicht mehr zwingend notwendig, und die Gesamt-Untersuchungszeit pro Patient kann verkürzt werden.

20

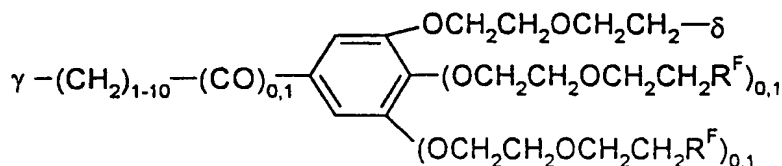
Von den neuen erfindungsgemäßen oligomeren, perfluoralkylhaltigen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen mit q in der Bedeutung der Ziffer 1 bevorzugt.

- Als Molekülteil X in der Bedeutung einer Alkylenkette seien die folgenden Strukturen
- 25 beispielhaft genannt:





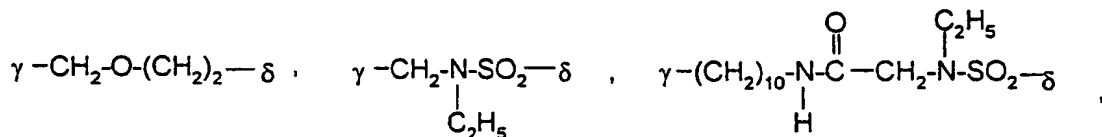
5



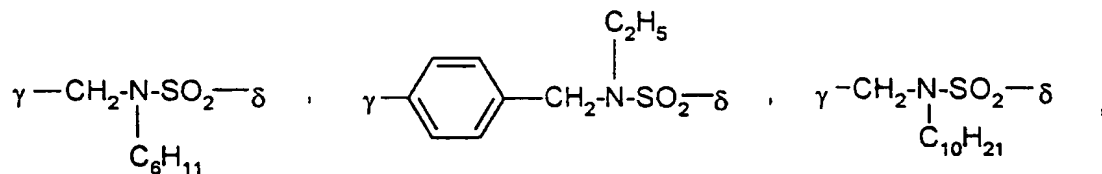
- 10 wobei γ an G und δ an R^{F} bindet R für ein Wasserstoffatom, eine Phenyl-, Benzyl- oder eine C_1 - C_{15} -Alkylgruppe steht, die gegebenenfalls 1 - 2 NHCO-, 1 - 2 CO-Gruppen, 1 - 5 Sauerstoffatome enthält und gegebenenfalls durch 1 - 5 Hydroxy-, 1 - 5 Methoxy-, 1 - 3 Carboxy-, 1 - 3 R^{F} -Reste substituiert ist.

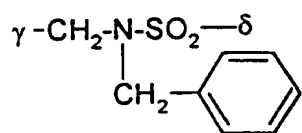
- 15 Bevorzugte Molekülteile X sind Alkylketten, die 1-10 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ oder 1-5 COCH_2NH -Gruppen enthalten.

Besonders bevorzugt für X sind die direkte Bindung sowie die folgenden Strukturen:

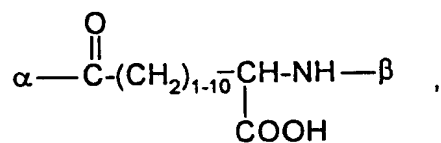
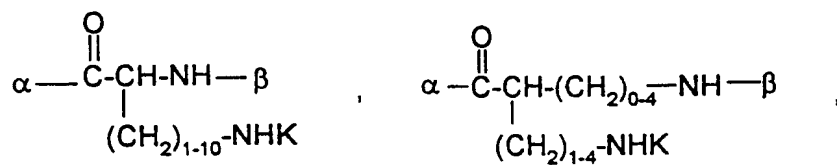
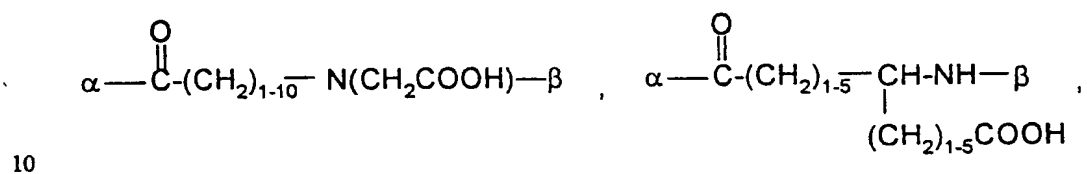
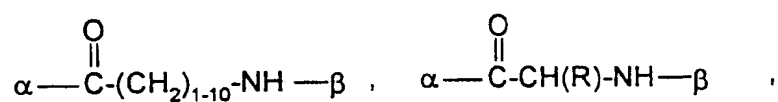
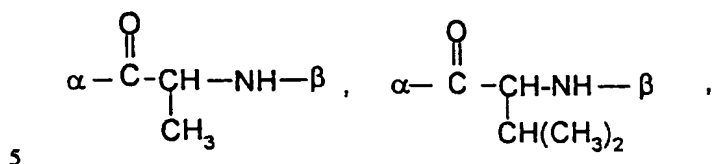


- 20 $\gamma - (\text{CH}_2)_{10} - \text{O} - (\text{CH}_2)_2 - \delta$,

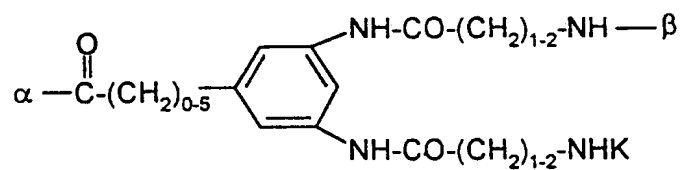


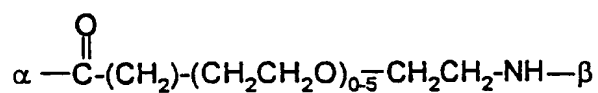


Als Molekülteil Y seien die folgenden Strukturen genannt:



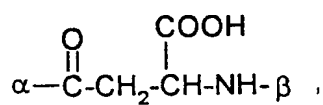
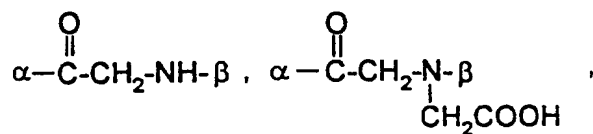
15



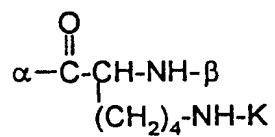
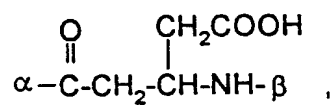


Bevorzugte Molekülteile Y sind die direkte Bindung sowie die folgenden Strukturen:

5

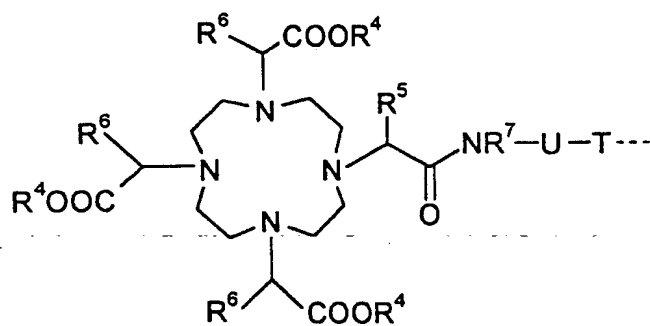


10



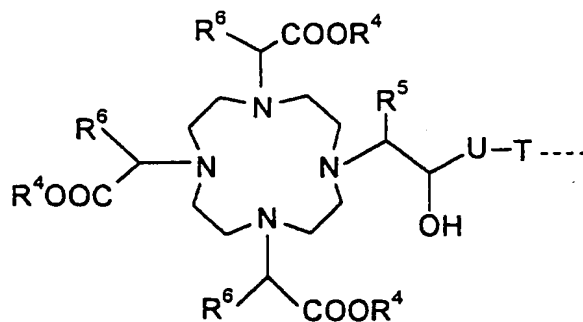
Die Komplexbildner bzw. Metallkomplexe haben die folgenden Strukturen:

15

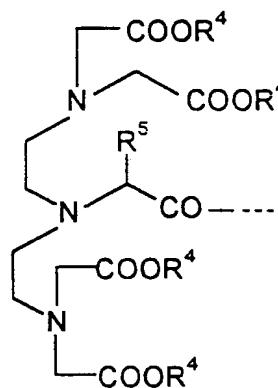


(V)

12

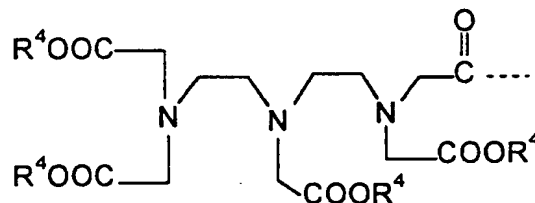


(VI)



(VII)

5



(VIII)

wobei

10

- R^4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Elemente der Ordnungszahlen 20 - 32, 37 - 39, 42 - 44, 49 oder 57 - 83 ist,
- R^5 ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ -Alkylkette ist, die gegebenenfalls substituiert ist durch 1 - 5 Hydroxy-, 1 - 3 Carboxy- oder 1 Phenylgruppe(n) und/oder gegebenenfalls durch 1 - 10 Sauerstoffatome, 1 Phenylen- oder 1 Phenylenoxygruppe unterbrochen ist

15

- R^6 ein Wasserstoffatom, ein geradkettiger oder verzweigter C_1 - C_7 -Alkylrest, ein Phenyl- oder Benzylrest ist,
- R^7 ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe ist, die gegebenenfalls substituiert ist durch eine Hydroxy- oder Carboxygruppe,
- U eine gegebenenfalls 1 - 5 Imino-, 1 - 3 Phenyl-, 1 - 3 Phenylenoxy-, 1 - 3 Phenylenimino-, 1 - 5 Amid-, 1 - 2 Hydrazid-, 1 - 5 Carbonyl-, 1 - 5 Ethylenoxy-, 1 Harnstoff-, 1 Thioharnstoff-, 1 - 2 Carboxyalkylimino-, 1 - 2 Estergruppen, 1 - 10 Sauerstoff-, 1 - 5 Schwefel- und/oder 1 - 5 Stickstoffatome enthaltende und/oder gegebenenfalls durch 1 - 5 Hydroxy-, 1 - 2 Mercapto-, 1 - 5 Oxo-, 1 - 5 Thioxo-, 1 - 3 Carboxy-, 1 - 5 Carboxyalkyl-, 1 - 5 Ester- und/oder 1 - 3 Aminogruppen substituierte, geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C_1 - C_{20} -Alkylengruppe ist, wobei die gegebenenfalls enthaltenen Phenylengruppen durch 1 - 2 Carboxy-, 1 - 2 Sulfon- oder 1 - 2 Hydroxygruppen substituiert sein können
- T für eine $-CO-\beta$ -, $-NHCO-\beta$ oder $-NHCS-\beta$ -Gruppe steht, wobei β die Bindungsstelle an Y darstellt.

Als bevorzugte Substituenten R^5 seien genannt:
 das Wasserstoffatom, die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Benzyl-, Phenyl-, $-CH_2CH_2OH$ -, $-CH_2OH$ -, $-CH_2-COOH$ -, $-COOH$ -, $-CH_2CHOHCH_2OH$ -, $-CH_2O-CH_2CH_2OCH_3$ -, $-CH_2OCH_3$ -, $-CH_2-O-C_6H_4-COOH$ -Gruppe.

Als bevorzugte Substituenten R^6 seien genannt:
 das Wasserstoffatom, die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Benzyl- und Phenylgruppe.

Als bevorzugte Substituenten R^7 seien genannt:
 das Wasserstoffatom, die Methyl-, Ethyl-, $-CH_2CH_2OH$ -, $-CH_2-COOH$ -gruppe.

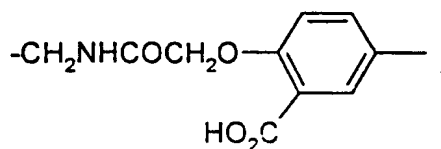
Bevorzugt enthält die für U stehende C_1 - C_{10} -Alkylenkette die folgenden Gruppen:

$-CH_2NHCO$ -, $-NHCOCH_2O$ -, $-NHCOCH_2OC_6H_4$ -, $-N(CH_2CO_2H)$ -, $-CH_2OCH_2$ -, $-NHCOCH_2C_6H_4$ -, $-NHCSNHC_6H_4$ -, $-CH_2OC_6H_4$ -, $-CH_2CH_2O$ -

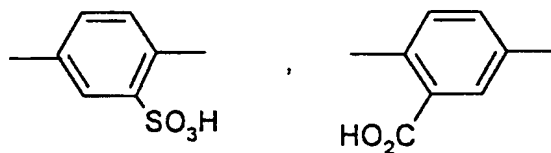
und/oder ist durch die Gruppen $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$ substituiert.

Als Beispiele für U seien folgende Gruppen angeführt:

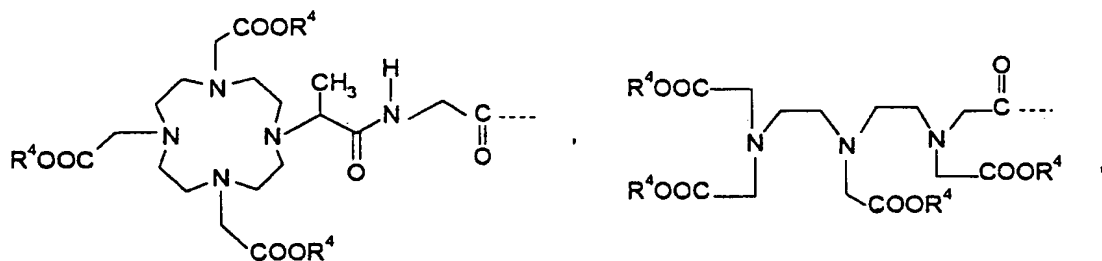
- 5 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}_6\text{H}_4-$, $-\text{C}_6\text{H}_{10}-$, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})-\text{C}_6\text{H}_4-$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{OCH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$,

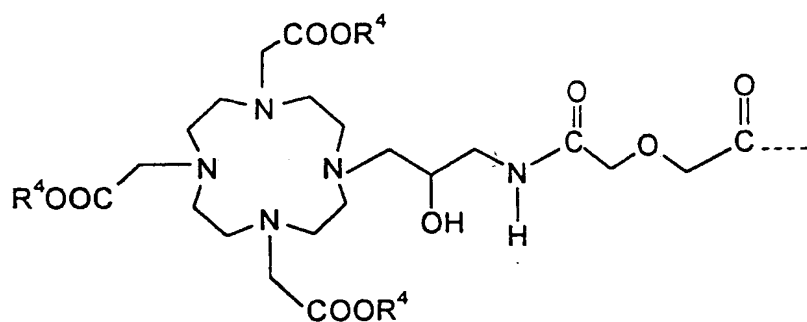
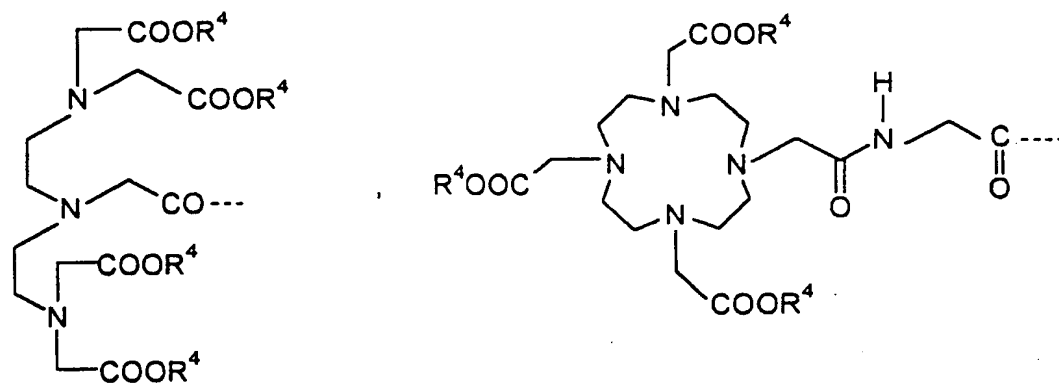


- $-\text{CH}_2\text{NHCSNH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4-\text{C}_6\text{H}_4-$,
15 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

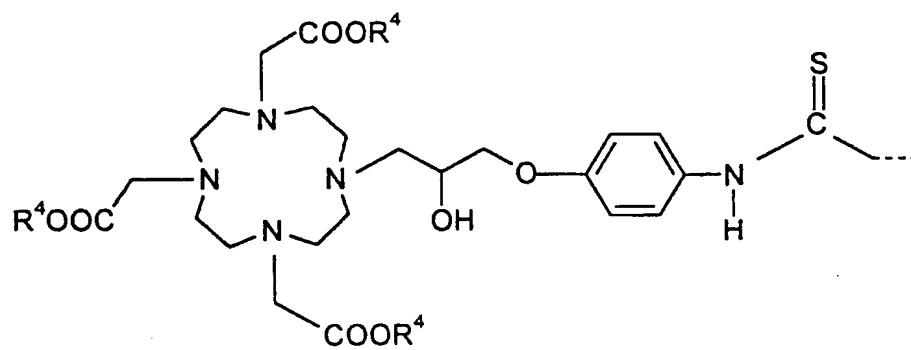


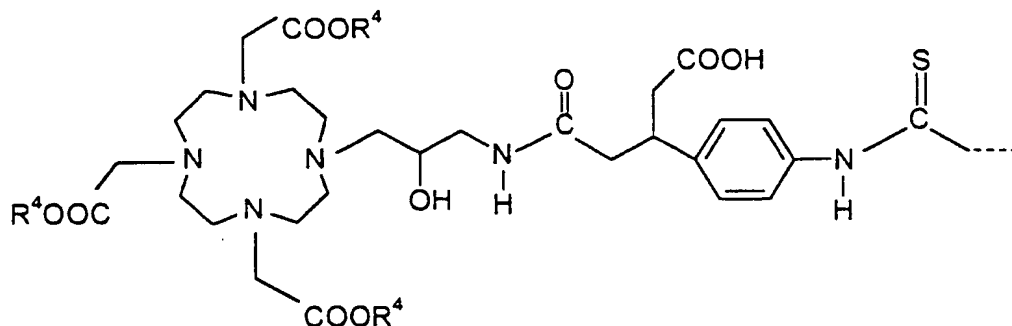
- 20 Als Beispiele für K seien die folgenden Strukturen aufgeführt:





5

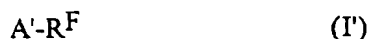




wobei die fünf erstgenannten bevorzugt sind.

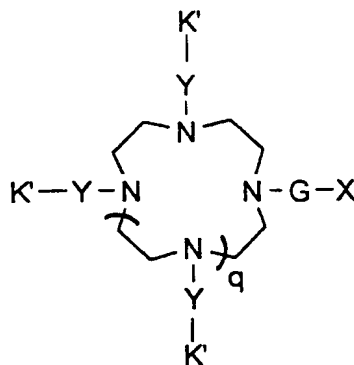
- 5 R^F steht für eine $-C_nF_{2n}E$ -Kette, in der E für ein endständiges F-, Cl, Br, I oder H-atom, bevorzugt für ein F-atom und n für die Zahlen 4-30, bevorzugt 6-12, steht. Bevorzugte R^F -Ketten sind die folgenden:
 $-C_6F_{13}$, $-C_8F_{17}$, $-C_{10}F_{21}$ und $-C_{12}F_{25}$.
- 10 Ist das erfindungsgemäße Mittel zur Anwendung in der NMR-Diagnostik bestimmt, so muß das Zentralion des Komplexsalzes paramagnetisch sein. Dies sind insbesondere die zwei- und dreiwertigen Ionen der Elemente der Ordnungszahlen 21 - 29, 42, 44 und 58 - 70. Geeignete Ionen sind beispielsweise das Chrom(III)-, Eisen(II)-, Cobalt(II)-, Nickel(II)-, Kupfer(II)-, Praseodym(III)-, Neodym(III)-, Samarium(III)- und
- 15 Ytterbium(III)-ion. Wegen ihres sehr starken magnetischen Moments sind besonders bevorzugt das Gadolinium(III)-, Terbium(III)-, Dysprosium(III)-, Holmium(III)-, Erbium(III)-, Mangan(II)- und Eisen(III)-ion.
- Ist das erfindungsgemäße Mittel zur Anwendung in der Röntgen-Diagnostik bestimmt, so
- 20 muß sich das Zentralion von einem Element höherer Ordnungszahl ableiten, um eine ausreichende Absorption der Röntgenstrahlen zu erzielen. Es wurde gefunden, daß zu diesem Zweck diagnostische Mittel, die ein physiologisch verträgliches Komplexsalz mit Zentralionen von Elementen der Ordnungszahlen zwischen 21 - 29, 39, 42, 44, 57 - 83 enthalten, geeignet sind; dies sind beispielsweise das Lanthan(III)-ion und die oben
- 25 genannten Ionen der Lanthanidenreihe.
- Die restlichen aciden Wasserstoffatome, das heißt diejenigen, die nicht durch das Zentralion substituiert worden sind, können gegebenenfalls ganz oder teilweise durch
- 30 Aminosäureamiden ersetzt sein.

- Geeignete anorganische Kationen sind beispielsweise das Lithiumion, das Kaliumion, das Calciumion, das Magnesiumion und insbesondere das Natriumion. Geeignete Kationen organischer Basen sind unter anderem solche von primären, sekundären oder tertiären
- 5 Aminen, wie zum Beispiel Ethanolamin, Diethanolamin, Morpholin, Glucamin, N,N-Dimethylglucamin und insbesondere N-Methylglucamin. Geeignete Kationen von Aminosäuren sind beispielsweise die des Lysins, des Arginins und des Ornithins sowie die Amide ansonsten saurer oder neutraler Aminosäuren.
- 10 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt dadurch, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel I'



15

worin A' für einen Rest



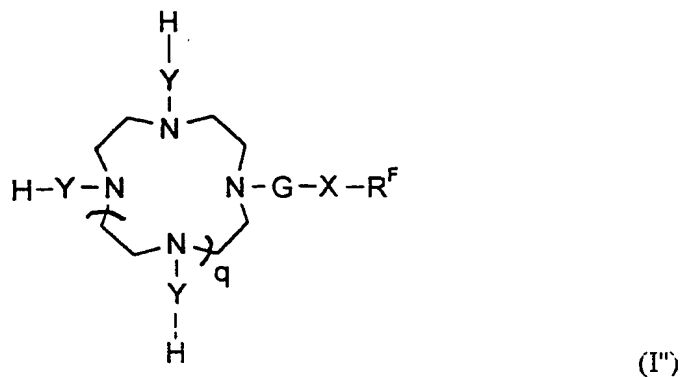
20

- steht und K' für K steht mit R⁴ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer Carboxyschutzgruppe,
- nach Abspaltung der gegebenenfalls vorhandenen Schutzgruppen in an sich bekannter Weise mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elementes der
- 25 Ordnungszahlen 20 - 32, 37 - 39, 42 - 44, 49 oder 57 - 83 umgesetzt und gegebenenfalls anschließend in den so erhaltenen Komplexverbindungen noch vorhandene acide Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Kationen von anorganischen und/oder organischen Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamiden substituiert.

30

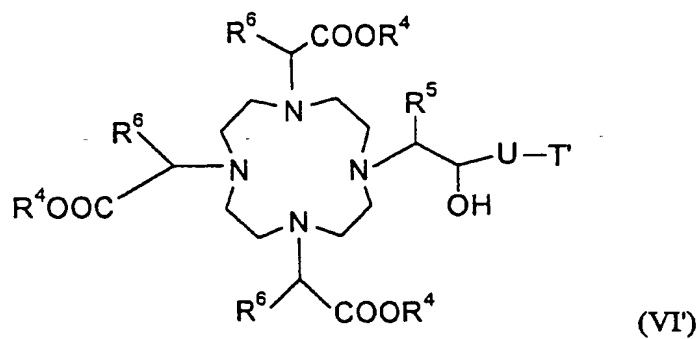
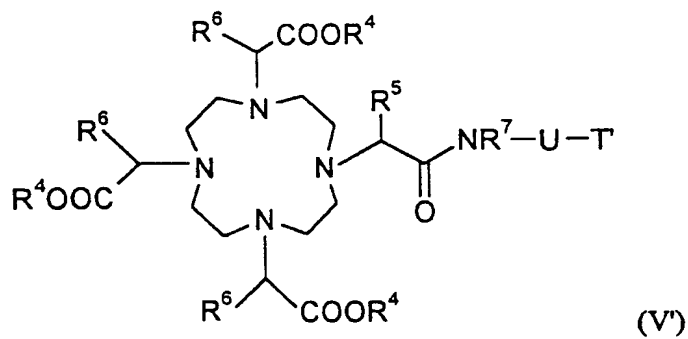
Steht K für einen Tetraazamakrocyclus, kann die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen auch in der Weise erfolgen, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel I''

5



mit einem Komplex V' oder VI' umsetzt,

10



15

wobei T' für eine -C*O-, -COOH, -N=C=O- oder -N=C=S-Gruppe und -C*O für eine aktivierte Carboxylgruppe steht,
mit der Maßgabe, daß mindestens zwei (bei zweiwertigen Metallen) bzw. drei (bei dreiwertigen Metallen) der Substituenten R⁴ für ein Metallionenäquivalent der oben
5 genannten Elemente stehen und daß gewünschtenfalls weitere Carboxylgruppen in Form ihrer Salze mit anorganischen und/oder organischen Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamiden vorliegen.

Als Beispiele für eine aktivierte Carbonylgruppe C*O seien Anhydrid, p-Nitrophenylester,
10 N-Hydroxysuccinimidester, Pentafluorphenylester und Säurechlorid genannt.

Falls R⁴ für eine Säureschutzgruppe steht, kommen niedere Alkyl-, Aryl- und Aralkylgruppen, beispielsweise die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Phenyl-, Benzyl-, Diphenylmethyl-, Triphenylmethyl-, bis-(p-Nitrophenyl)-methylgruppe, sowie
15 Trialkylsilylgruppen in Frage.

Die gegebenenfalls gewünschte Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren (s. z.B. E.Wünsch, Methoden der Org. Chemie, Houben-Weyl, Bd XV/1, 4. Auflage 1974, S. 315), beispielsweise durch Hydrolyse,
20 Hydrogenolyse, alkalische Verseifung der Ester in wäßrig-alkoholischer Lösung bei Temperaturen von 0 °C bis 50 °C, saure Verseifung mit Mineralsäuren oder im Fall von tert.-Butylestern mit Hilfe von Trifluoressigsäure.

Die Einführung der gewünschten Metallionen erfolgt in der Weise, wie sie z.B. in der
25 Deutschen Offenlegungsschrift 34 01 052 offenbart worden ist, indem man das Metalloxid oder ein Metallsalz (beispielsweise das Nitrat, Acetat, Carbonat, Chlorid oder Sulfat) des Elements der Ordnungszahlen 20 - 32, 37-39, 42-44, 57 - 83 in Wasser und/oder einem niederen Alkohol (wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol) löst oder suspendiert und mit der Lösung oder Suspension der äquivalenten Menge des komplexbildenden Liganden
30 umsetzt und anschließend, falls gewünscht, vorhandene acide Wasserstoffatome der Säuregruppen durch Kationen von anorganischen und/oder organischen Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamiden substituiert.

Die Einführung der gewünschten Metallionen kann sowohl auf der Stufe der allgemeinen
35 Formel I' oder vor der Kopplung der Strukturteile K, d.h. auf der Stufe der Herstellung der Komplexe V' oder VI' erfolgen.

Die Neutralisation erfolgt dabei mit Hilfe anorganischer Basen (zum Beispiel Hydroxiden, Carbonaten oder Bicarbonaten) von zum Beispiel Natrium, Kalium, Lithium, Magnesium oder Calcium und/oder organischer Basen wie unter anderem primärer, sekundärer und tertiärer Amine, wie zum Beispiel Ethanolamin, Morpholin, Glucamin, N-Methyl- und
5 N,N-Dimethylglucamin, sowie basischer Aminosäuren, wie zum Beispiel Lysin, Arginin und Ornithin oder von Amiden ursprünglich neutraler oder saurer Aminosäuren, wie zum Beispiel Glycinamid.

Zur Herstellung der neutralen Komplexverbindungen kann man beispielsweise den sauren
10 Komplexsalzen in wäßriger Lösung oder Suspension so viel der gewünschten Basen zusetzen, daß der Neutralpunkt erreicht wird. Die erhaltene Lösung kann anschließend im Vakuum zur Trockne eingeeengt werden. Häufig ist es von Vorteil, die gebildeten Neutralsalze durch Zugabe von mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, wie zum Beispiel niederen Alkoholen (Methanol, Ethanol, Isopropanol und andere), niederen Ketonen
15 (Aceton und andere), polaren Ethern (Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan und andere) auszufällen und so leicht zu isolierende und gut zu reinigende Kristallisate zu erhalten. Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, die gewünschte Base bereits während der Komplexbildung der Reaktionsmischung zuzusetzen und dadurch einen Verfahrensschritt einzusparen.

20

Enthalten die sauren Komplexverbindungen mehrere freie acide Gruppen, so ist es oft zweckmäßig, neutrale Mischsalze herzustellen, die sowohl anorganische als auch organische Kationen als Gegenionen enthalten.

25

Dies kann beispielsweise geschehen, indem man den komplexbildenden Liganden in wäßriger Suspension oder Lösung mit dem Oxid oder Salz des das Zentralion liefernden Elements und der Hälfte der zur Neutralisation benötigten Menge einer organischen Base umsetzt, das gebildete Komplexsalz isoliert, es gewünschtenfalls reinigt und dann zur
30 vollständigen Neutralisation mit der benötigten Menge anorganischer Base versetzt. Die Reihenfolge der Basenzugabe kann auch umgekehrt werden.

Die Reinigung der so erhaltenen Komplexe erfolgt, gegebenenfalls nach Einstellung des pH-Wertes durch Zusatz einer Säure oder Base auf pH 6 bis 8, bevorzugt ca. 7,
35 vorzugsweise durch Ultrafiltration mit Membranen geeigneter Porengröße (z.B. Amicon[®] YM1, Amicon[®] YM3), Gelfiltration an z.B. geeigneten Sephadex[®]-Gelen oder durch HPLC an Kieselgel oder reverse-phase Material.

Im Falle von neutralen Komplexverbindungen ist es häufig von Vorteil, die oligomeren Komplexe über einen Anionenaustauscher, beispielsweise IRA 67 (OH⁻-Form) und gegebenenfalls zusätzlich über einen Kationenaustauscher, beispielsweise IRC 50 (H⁺-Form) zur Abtrennung ionischer Komponenten zu geben.

Die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I', d.h. die Verknüpfung von Komplexbildnern an Verbindungen der Formel I'', erfolgt ebenso wie die Kopplung der Metallkomplexe der allgemeinen Formel K' an die Verbindungen der allgemeinen Formel I'' analog literaturbekannter Methoden, wie sie z.B. beschrieben sind in US-5,135,737, H. Takalo et al, Bioconjugate Chem. 1994, 5, 278; EP 0430863; EP 0331616; WO 96/01655; EP 0271 180; US-5,364,613; WO 95/17451 und WO 96/02669. Sie wird in Lösungsmitteln wie z.B. Wasser, Methylenchlorid, Acetonitril, Chloroform, DMSO, Pyridin, Ethanol/Wasser, Ethanol/Acetonitril, Dioxan, DMF, THF, niedere Alkohole, Tetramethylharnstoff, N-Methylpyrrolidon, Polyethylenglykole, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylacetamid, Formamid, 1,2-Dichlorethan oder - falls möglich - deren Mischungen mit Wasser bei Temperaturen von -10 °C bis 100 °C, bevorzugt 0 bis 50 °C, besonders bevorzugt bei Raumtemperaturen innerhalb von 5 Minuten bis 72 Stunden, bevorzugt 1 bis 24 Stunden, besonders bevorzugt 1 bis 14 Stunden, gegebenenfalls unter Zusatz einer organischen oder anorganischen Base, wie z.B. aromatischen oder aliphatischen Aminen, Alkali- oder Erdalkali-hydroxiden, -carbonaten oder -hydrogencarbonaten und quartären Ammoniumhydroxiden durchgeführt. Beispielhaft genannt seien Triethylamin, Diisopropyl-N-ethylamin (Hünig-Base), N-Methylmorpholin, Tributylamin, Tetramethylethyldiamin, Pyridin, Lutedin, 2,4,6-Trimethylpyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methylimidazol, Tetramethylguanidin, DBU, Lithium-, Natrium-, Kalium, Calcium-, Magnesium-, Bariumhydroxid, -carbonat, -hydrogencarbonat. Die Umsetzung kann auch in den dem Fachmann bekannten Pufferlösungen, vorzugsweise bei pH 8 bis 11, besonders bevorzugt bei pH 8,5 bis 9 erfolgen. Die pH-Wert-Einhaltung erfolgt bevorzugt unter Verwendung eines pH-Statens.

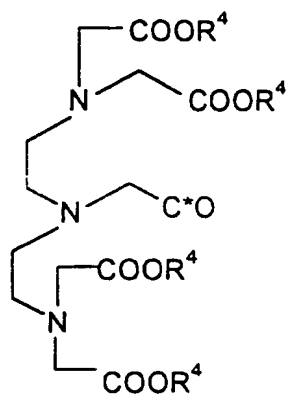
Erfolgt die Kopplung mit einem Metallkomplex so wird bevorzugt Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel verwendet. Es hat sich hierbei als vorteilhaft erwiesen, Salze wie z. B. Lithiumchlorid, Natriumbromid, Lithiumbromid und Lithiumjodid als löslichkeitsverbessernde Zusätze zu verwenden.

35

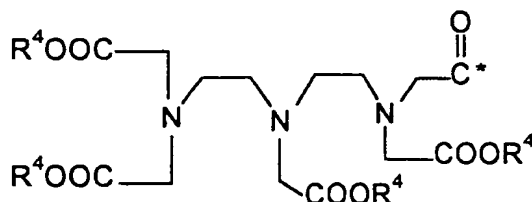
Wird die Kopplung mit einer in situ aktivierten Carboxylgruppe durchgeführt, so können dem Fachmann bekannte Kupplungs-Reagenzien wie z. B. DCCI, EEDQ, Staab-Reagenz,

BOP, PyBOP, TBTU, TDBTU, HBTU (s. z.B. Fournic-Zaluski et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 2596; Houben-Weyl, Band XV/2, Teil II, 1974; Y.M. Angell et al, Tetrahedron Letters 1994, 35, 5981; L.A. Carpino et al, J. Chem. Soc. Commun. 1994, 201; H-O. Kim et al, Tetrahedron Letters 1995, 36, 6013; D. Papaioannou et al, Tetrahedron Letters, 1995, 36, 5187, G. Stemple et al, Bioorg. Med. Letters 1996, 6, 55; verwendet werden.

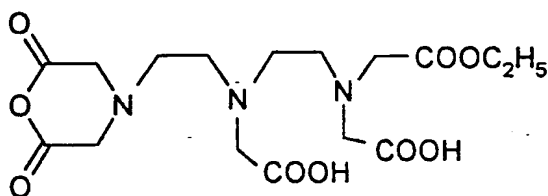
Die als Ausgangssubstanzen verwendeten aktivierten Komplexe bzw. Komplexbildner V', VI', VII', VIII' und VIII' a



(VII')



(VIII')



(VIII'a)

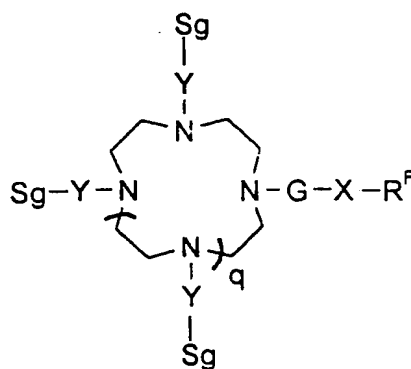
sind literaturbekannt oder analog literaturbekannten Methoden erhältlich:

VIII' und VIII'a s. z.B. EP 263 059,

VII' s. z.B. DE 19507822, DE 19580858, DE 19507819,

V' und VI' s. z.B. US-5,053,503, WO 96/02669, WO 96/01655, EP 0430863, EP 255471,
 5 US-5,277,895, EP 0232751, US-4,885,363.

Die Ausgangssubstanzen der allgemeinen Formel I" werden aus Verbindungen der
 allgemeinen Formel I A



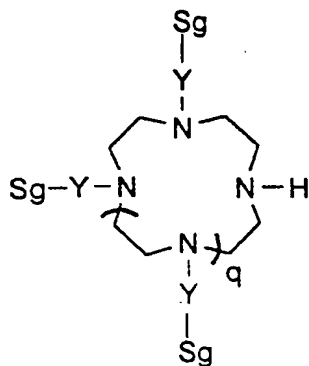
(I A)

worin Sg für eine Aminoschutzgruppe steht, erhalten.

- 15 Als Aminoschutzgruppen seien die dem Fachmann geläufigen Benzyloxycarbonyl-, tertiär-Butoxycarbonyl-, Trifluoracetyl-, Fluorenylmethoxycarbonyl-, Benzyl-, Formyl-, 4-Methoxybenzyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phthaloyl-, 1,2-Oxazolin-, Tosyl-, Dithiasuccinoyl-, Allyloxycabonyl-, Sulfat-, Pent-4-encarbonyl-, 2-Chloracetoxymethyl (bzw.-ethyl) benzoyl-, Tetrachlorphthaloyl-, Alkyloxycarbonylgruppen genannt [Th. W.
- 20 Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Syntheses, 2nd ed, John Wiley and Sons (1991), S. 309 - 385; E. Meinjohanns et al, J. Chem. Soc. Pekin Trans 1, 1995, 405; U. Ellensik et al, Carbohydrate Research 280, 1996, 251; R. Madsen et al, J. Org. Chem. 60, 1995, 7920; R.R. Schmidt, Tetrahedron Letters 1995, 5343].
- 25 Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren (s. z.B. E. Wünsch, Methoden der Org. Chemie, Houben-Weyl, Bd XV/1, 4. Auflage 1974, S. 315), beispielsweise durch Hydrolyse, Hydrogenolyse, alkalische Verseifung der Ester mit Alkali in wäßrig-alkoholischer Lösung bei Temperaturen von 0 °C bis 50 °C, saure Verseifung mit Mineralsäuren oder im Fall von Boc-Gruppen mit Hilfe von
- 30 Trifluoressigsäure.

Die Herstellung der geschützten Makrocyclen der allgemeinen Formel I A kann durch Acylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel I B

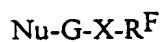
5



(I B)

mit einem den gewünschten Substituenten einführenden Substrat der allgemeinen Formel

10 IC

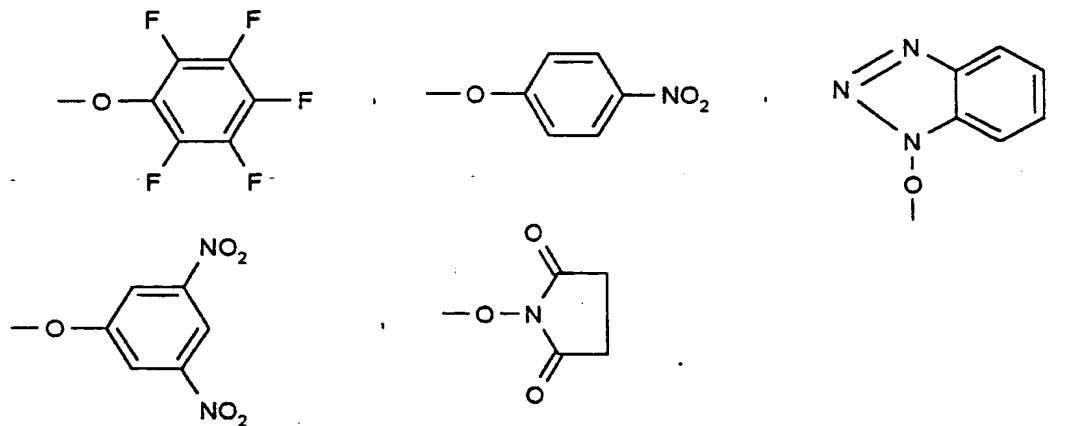


(I C)

worin Nu für ein Nucleofug steht, erfolgen.

15

Als Nucleofug dienen vorteilhafterweise die Reste:



Die Umsetzung wird im Gemisch von Wasser und organischen Lösungsmitteln wie Isopropanol, Ethanol, Methanol, Butanol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Formamid oder Dichlormethan durchgeführt. Bevorzugt sind ternäre Gemische aus Wasser, Isopropanol und Dichlormethan.

5

Die Umsetzung wird in einem Temperaturintervall zwischen -10 °C - 100 °C, vorzugsweise zwischen 0 °C - 30 °C durchgeführt.

10 Als Säurefänger dienen anorganische und organische Basen wie Triethylamin, Pyridin, N-Methylmorpholin, Diisopropylethylamin, Dimethylaminopyridin, Alkali- und Erdalkali-hydroxyde, ihre Carbonate oder Hydrogencarbonate wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat.

15 Steht Nu für eine OH-Gruppe, so können dem Fachmann bekannte Kupplungs-Reagenzien wie z.B. DCCI, EEDQ, Staab-Reagenz, BOP, PyBOP, TBTU, TDBTU, HBTU (s. z.B. Fournic-Zaluski et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 2596; Houben-Weyl, Band XV/2, Teil II, 1974; Y.M. Angell et al, Tetrahedron Letters 1994, 35, 5981; L.A. Carpino et al, J. Chem. Soc. Commun. 1994, 201; H-O. Kim et al, Tetrahedron Letters 1995, 36, 6013; D. Papaioannou et al, Tetrahedron Letters, 1995, 36, 5187, G. Stemple et al, Bioorg. Med. Letters 1996, 6, 55; verwendet werden.

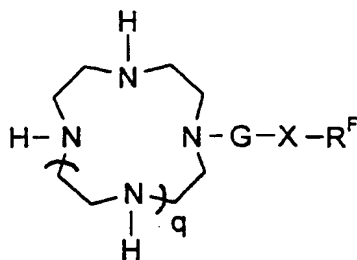
20

Die Herstellung der als Edukte für die oben genannte Acylierungsreaktion benötigten Verbindungen IB ist in der DE-OS 19549286 beschrieben.

25

Die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel IC erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden und ist in den Beispielen hinreichend beschrieben.

30 Eine weitere Möglichkeit der Synthese von Makrocyclen der allgemeinen Formel IA besteht darin, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel IE



(IE)

mit literaturbekannten Verbindungen der allgemeinen Formel ID

5

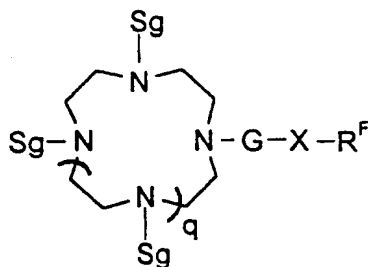
Nu-Y-Sg

(ID)

in einer dem Fachmann bekannten Weise, wie bei der Reaktion von IB mit IC beschrieben, umgesetzt.

10

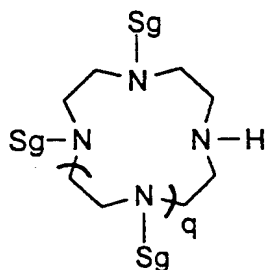
Die oben genannte Verbindung der allgemeinen Formel IE erhält man durch Abspaltung von Aminoschutzgruppen aus Verbindungen der allgemeinen Formel IF,



(IF)

15

die zugänglich sind aus den literaturbekannten Verbindungen der allgemeinen Formel IG.



(IG)

20

Diese sind durch Acylierung mit Substraten der allgemeinen Formel IC analog der oben beschriebenen Umsetzung von IB mit IC erhältlich.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen - gegebenenfalls unter Zugabe der in der Galenik üblichen Zusätze - in wäßrigem Medium suspendiert oder löst und anschließend die Suspension oder Lösung gegebenenfalls
5 sterilisiert. Geeignete Zusätze sind beispielsweise physiologisch unbedenkliche Puffer (wie zum Beispiel Tromethamin), Zusätze von Komplexbildnern oder schwachen Komplexen (wie zum Beispiel Diethylentriaminpentaessigsäure oder die zu den erfindungsgemäßen Metallkomplexen korrespondierenden Ca-Oligomer-Komplexe) oder - falls erforderlich - Elektrolyte wie zum Beispiel Natriumchlorid oder - falls erforderlich - Antioxidantien
10 wie zum Beispiel Ascorbinsäure.

Sind für die enterale bzw. parenterale Verabreichung oder andere Zwecke Suspensionen oder Lösungen der erfindungsgemäßen Mittel in Wasser oder physiologischer Salzlösung erwünscht, werden sie mit einem oder mehreren in der Galenik üblichen Hilfsstoff(en)
15 [zum Beispiel Methylcellulose, Lactose, Mannit] und/oder Tensid(en) [zum Beispiel Lecithine, Tween[®], Myrj[®]] und/oder Aromastoff(en) zur Geschmackskorrektur [zum Beispiel ätherischen Ölen] gemischt.

Prinzipiell ist es auch möglich, die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel ohne
20 Isolierung der Komplexe herzustellen. In jedem Fall muß besondere Sorgfalt darauf verwendet werden, die Chelatbildung so vorzunehmen, daß die erfindungsgemäßen Komplexe praktisch frei sind von nicht komplexierten toxisch wirkenden Metallionen.

Dies kann beispielsweise mit Hilfe von Farbindikatoren wie Xylenolorange durch
25 Kontrolltitrationen während des Herstellungsprozesses gewährleistet werden. Die Erfindung betrifft daher auch Verfahren zur Herstellung der Komplexverbindungen und ihrer Salze. Als letzte Sicherheit bleibt eine Reinigung des isolierten Komplexes.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel enthalten vorzugsweise 0,1 µMol - 1 Mol/l des Komplexes und werden in der Regel in Mengen von 0,0001 - 5 mMol/kg dosiert. Sie sind zur enteralen und parenteralen Applikation bestimmt. Die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen kommen zur Anwendung

1. für die NMR- und Röntgen-Diagnostik in Form ihrer Komplexe mit den Ionen der Elemente mit den Ordnungszahlen 21 - 29, 39, 42, 44 und 57 - 83;

2. für die Radiodiagnostik und Radiotherapie in Form ihrer Komplexe mit den Radioisotopen der Elemente mit den Ordnungszahlen 27, 29, 31, 32, 37 - 39, 43, 49, 62, 64, 70, 75 und 77.

Die erfindungsgemäßen Mittel erfüllen die vielfältigen Voraussetzungen für die Eignung als Kontrastmittel für die Kernspintomographie. So sind sie hervorragend dazu geeignet, nach oraler oder parenteraler Applikation durch Erhöhung der Signalintensität das mit Hilfe des Kernspintomographen erhaltene Bild in seiner Aussagekraft zu verbessern. Ferner zeigen sie die hohe Wirksamkeit, die notwendig ist, um den Körper mit möglichst geringen Mengen an Fremdstoffen zu belasten, und die gute Verträglichkeit, die notwendig ist, um den nichtinvasiven Charakter der Untersuchungen aufrechtzuerhalten.

- Die gute Wasserlöslichkeit und geringe Osmolalität der erfindungsgemäßen Mittel erlaubt es, hochkonzentrierte Lösungen herzustellen, damit die Volumenbelastung des Kreislaufs in vertretbaren Grenzen zu halten und die Verdünnung durch die Körperflüssigkeit auszugleichen. Weiterhin weisen die erfindungsgemäßen Mittel nicht nur eine hohe
- 5 Stabilität in-vitro auf, sondern auch eine überraschend hohe Stabilität in-vivo, so daß eine Freigabe oder ein Austausch der in den Komplexen nicht kovalent gebundenen - an sich giftigen - Ionen innerhalb der Zeit, in der die neuen Kontrastmittel vollständig wieder ausgeschieden werden, nur äußerst langsam erfolgt.
- 10 Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als NMR-Diagnostika in Mengen von 0,0001 - 5 mMol/kg, vorzugsweise 0,005 - 0,5 mMol/kg, dosiert. Details der Anwendung werden zum Beispiel in H.-J. Weinmann et al., Am. J. of Roentgenology 142, 619 (1984) diskutiert.
- 15 Besonders niedrige Dosierungen (unter 1 mg/kg Körpergewicht) von organspezifischen NMR-Diagnostika sind zum Beispiel zum Nachweis von Tumoren und von Herzinfarkt einsetzbar.
- Ferner können die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen vorteilhaft als
- 20 Suszeptibilitäts-Reagenzien und als shift-Reagenzien für die in-vivo-NMR-Spektroskopie verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind aufgrund ihrer günstigen radioaktiven Eigenschaften und der guten Stabilität der in ihnen enthaltenen Komplexverbindungen auch als

Radiodiagnostika geeignet. Details ihrer Anwendung und Dosierung werden z.B. in "Radiotracers for Medical Applications", CRC-Press, Boca Raton, Florida, beschrieben.

5 Eine weitere bildgebende Methode mit Radioisotopen ist die Positronen-Emissions-Tomographie, die positronenemittierende Isotope wie z.B. ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{52}Fe , ^{55}Co und ^{68}Ga verwendet (Heiss, W.D.; Phelps, M.E.; Positron Emission Tomography of Brain, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1983).

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind überraschenderweise auch zur Differenzierung von malignen und benignen Tumoren in Bereichen ohne Blut-Hirn-Schranke geeignet.

Sie zeichnen sich auch dadurch aus, daß sie vollständig aus dem Körper eliminiert werden und somit gut verträglich sind.

15 Da sich die erfindungsgemäßen Substanzen in malignen Tumoren anreichern (keine Diffusion in gesunde Gewebe, aber hohe Durchlässigkeit von Tumorgefäßen), können sie auch die Strahlentherapie von malignen Tumoren unterstützen. Diese unterscheidet sich von der entsprechenden Diagnostik nur durch die Menge und Art des verwendeten Isotops. Ziel ist dabei die Zerstörung von Tumorzellen durch energiereiche kurzweilige
20 Strahlung mit einer möglichst geringen Reichweite. Hierzu werden Wechselwirkungen der in den Komplexen enthaltenen Metalle (wie z.B. Eisen oder Gadolinium) mit ionisierenden Strahlungen (z.B. Röntgenstrahlen) oder mit Neutronenstrahlen ausgenutzt. Durch diesen Effekt wird die lokale Strahlendosis am Ort, wo sich der Metallkomplex befindet (z.B. in Tumoren) signifikant erhöht. Um die gleiche Strahlendosis im malignen Gewebe zu
25 erzeugen, kann bei Anwendung solcher Metallkomplexe die Strahlenbelastung für gesunde Gewebe erheblich reduziert und damit belastende Nebenwirkungen für die Patienten vermieden werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich deshalb auch als radiosensibilisierende Substanz bei Strahlentherapie von malignen Tumoren (z.B. Ausnutzen von Mössbauer-Effekten oder bei Neutroneneinfangtherapie). Geeignete β -
30 emittierende Ionen sind zum Beispiel ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc , ^{72}Ga , ^{73}Ga und ^{90}Y . Geeignete geringe Halbwertszeiten aufweisende α -emittierende Ionen sind zum Beispiel ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi und ^{214}Bi , wobei ^{212}Bi bevorzugt ist. Ein geeignetes Photonen- und Elektronen-emittierendes Ion ist ^{158}Gd , das aus ^{157}Gd durch Neutroneneinfang erhalten werden kann.

Ist das erfindungsgemäße Mittel zur Anwendung in der von R.L. Mills et al. (Nature Vol. 336, (1988), S. 787] vorgeschlagenen Variante der Strahlentherapie bestimmt, so muß sich das Zentralion von einem Mößbauer-Isotop wie beispielsweise ^{57}Fe oder ^{151}Eu ableiten.

- 5 Bei der in-vivo-Applikation der erfindungsgemäßen therapeutischen Mittel können diese zusammen mit einem geeigneten Träger wie zum Beispiel Serum oder physiologischer Kochsalzlösung und zusammen mit einem anderen Protein wie zum Beispiel Human Serum Albumin verabreicht werden. Die Dosierung ist dabei abhängig von der Art der zellulären Störung, dem benutzten Metallion und der Art der bildgebenden Methode.

10

Die erfindungsgemäßen therapeutischen Mittel werden parenteral, vorzugsweise i.v., appliziert.

15

Details der Anwendung von Radiotherapeutika werden z.B. in R.W. Kozak et al. TIBTEC, Oktober 1986, 262, diskutiert.

20

Die erfindungsgemäßen Mittel sind hervorragend als Röntgenkontrastmittel geeignet, wobei besonders hervorzuheben ist, daß sich mit ihnen keine Anzeichen der von den jodhaltigen Kontrastmitteln bekannten anaphylaxieartigen Reaktionen in biochemisch-pharmakologischen Untersuchungen erkennen lassen. Besonders wertvoll sind sie wegen der günstigen Absorptionseigenschaften in Bereichen höherer Röhrenspannungen für digitale Substraktionstechniken.

25

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als Röntgenkontrastmittel in Analogie zu zum Beispiel Meglumin-Diatrizoat in Mengen von 0,1 - 5 mMol/kg, vorzugsweise 0,25 - 1 mMol/kg, dosiert.

30

Details der Anwendung von Röntgenkontrastmitteln werden zum Beispiel in Barke, Röntgenkontrastmittel, G. Thieme, Leipzig (1970) und P. Thurn, E. Bücheler "Einführung in die Röntgendiagnostik", G. Thieme, Stuttgart, New York (1977) diskutiert.

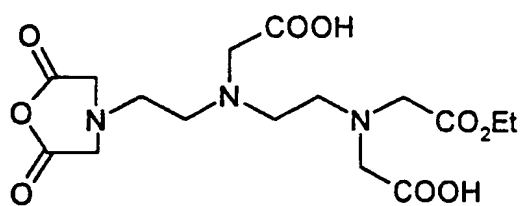
Insgesamt ist es gelungen, neue Verbindungen zu synthetisieren, die neue Möglichkeiten in der diagnostischen und therapeutischen Medizin erschließen.

35

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstands:

Dabei werden folgende Abkürzungen benutzt:

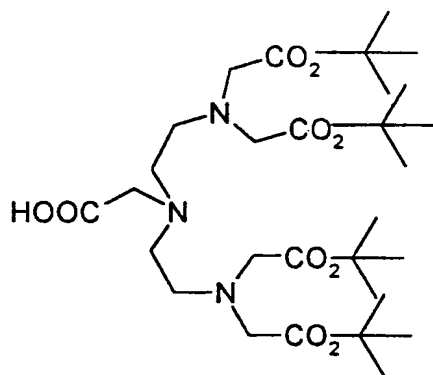
a) DTPA-monoanhydrid-ethylester:



5

b) sym-DTPA-tetra-t.butylester:

10



Beispiel 1**a) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecansäure-t.-butylester**

- 5 Zu einer Mischung aus 10 g (21,55 mmol) 1H, 1H, 2H, 2H-Perfluordecan-1-ol und 0,73 g (2,15 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 100 ml 60 %iger Kalilauge/50 ml Toluol tropft man unter starkem Rühren bei 0°C 10,51 g (53,9 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zu. Man rührt 1 Stunde bei 0°C. Es werden 200 ml Toluol zugegeben, die wässrige Phase abgetrennt und 2 mal mit je 50 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten
10 organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/ Dichlormethan/Aceton= 20:10:1).

Ausbeute: 9,72 g (78 % d. Th.) eines farblosen viskosen Öls

15 Elementaranalyse:

ber.: C 33,23 H 2,61 F 55,85

gef.: C 33,09 H 2,78 F 55,71

20 b) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecansäure

9,0 g (15,56 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a) werden in 180 ml Trifluoressigsäure gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Methanol/Ether umkristallisiert.

- 25 Ausbeute: 7,80 g (96 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 27,60 H 1,35 F 61,85

gef.: C 27,48 H 1,49 F 61,66

30

c) 1,4,7-Tris[N-(2-benzyloxycarbonylamino)-acetyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- Zu 10 g (58 mmol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan (= Cyclen) in 400 ml Toluol gibt man
35 53,33 g (174 mmol) N-(Benzyloxycarbonyl)-glycin-N-hydroxysuccinimidester und 17,60 g (174 mmol) Triethylamin und erhitzt 12 Stunden unter Rückfluß. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 400 ml Dichlormethan auf und wäscht die organische Phase 2 mal mit 5 %iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung. Man trocknet die

organische Phase über Magnesiumsulfat und engt im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Essigsäureethylester/Ethanol=20:1).

5 Elementaranalyse:

ber.: C 61,20 H 6,35 N 13,15

gef.: C 61,03 H 6,48 N 13,02

- 10 d) 1,4,7-Tris[N-(2-benzyloxycarbonylamino)-acetyl]-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

20 g (26,82 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c) und 28,0 g (53,63 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1b) werden in 200 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C
15 13,26 g (53,63 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zugegeben. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 15:1). Ausbeute: 28,16 (84 % d. Th.) eines farblosen, zähen Öls

20 Elementaranalyse:

ber.: C 48,05 H 4,19 N 7,84 F 25,84

gef.: C 47,91 H 4,38 N 7,71 F 25,67

- 25 e) 1,4,7-Tris-[N-(2-amino)-acetyl]-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Trihydrobromid

20 g (16 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1d) werden in 100 ml Essigsäure gelöst und zu einer 60°C heißen Lösung aus 200 ml Bromwasserstoff in Eisessig (33 %ig)
30 getropft. Man rührt 1 Stunde bei 60°C. Es wird auf 0°C abgekühlt und unter Rühren 1500 ml Diethylether langsam zugetropft. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht 2 mal mit 200 ml Ether nach und trocknet im Vakuumofen (60°C).

Ausbeute: 16,57 g (95 % d. Th.) cremefarbener, kristalliner Feststoff

Elementaranalyse:

35 ber.: C 28,64 H 3,42 N 8,99 F 29,62 Br 21,99

gef.: C 28,51 H 3,60 N 8,72 F 29,41 Br 21,65

f) Gd-Komplex des 1,4,7-Tris(N-carboxylatomethyl)-10-(N-1-methyl-2-oxo-3-aza-4-carboxy-butyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- 5 77 g (103,1 mmol) 10-[4-carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7-tris(tert.butoxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan werden in 500 ml Trifluoressigsäure gelöst und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml Wasser auf und gibt die Lösung auf eine Säule, gefüllt mit Reillex® 425 PVP. Man eluiert mit Wasser. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und zur
10 Trockne eingedampft, der Rückstand wird aus Methanol/Aceton umkristallisiert. Ausbeute: 44,04 g (84 % d. Th.) eines farblosen, hygroskopischen Feststoffes
Wassergehalt: 6,5 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

- 15 ber.: C 47,99 H 6,99 N 14,73
gef.: C 47,83 H 7,12 N 14,55

- Zu 40 g (84,12 mmol) der oben erhaltenen Tetrasäure, gelöst in 400 ml Wasser, gibt man 15,27 g (42,06 mmol) Gadoliniumoxid und erwärmt 3 Stunden auf 90°C. Man dampft zur
20 Trockne ein (Vakuum) und kristallisiert den Rückstand aus 90 % aqu. Ethanol um. Die Kristalle werden abgesaugt, einmal mit Ethanol, dann mit Aceton und zum Schluß mit Diethylether gewaschen und im Vakuumofen bei 130°C getrocknet (24 Stunden). Ausbeute: 50,53 g (93 % d. Th.) eines farblosen, kristallinen Pulvers
Wassergehalt: 2,5 %

25

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

- ber.: C 36,24 H 4,80 N 11,12 Gd 24,97
gef.: C 36,35 H 4,95 N 10,98 Gd 24,80

30

- g) 1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-(N-1-methyl-3,6-diaza-2,5,8-trioxooctan-1,8-diyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex}-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- 35 15,74 g (25 mmol) des in Beispiel 1f) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure, 2,57 g Natriumbromid (25 mmol) und 5,75 g (50 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 200 ml

- Dimethylsulfoxid bei 50°C gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 10,32 g (50 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 Minuten voraktiviert. Zu der so hergestellten N-Hydroxysuccinimidester-Lösung gibt man eine Lösung von 3 g (2,75 mmol) der in Beispiel 1e) beschriebenen Titelverbindung und 5,06 g (50 mmol) Triethylamin in 25 ml Wasser und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-1 Ultrafiltrationsmembran (cut off/1000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.
- Ausbeute: 6,42 g (87 % d. Th.)
H₂O-Gehalt: 10,1 %

- Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):
- | | | | | | |
|-------|---------|--------|---------|---------|----------|
| ber.: | C 37,13 | H 4,51 | N 11,48 | F 12,03 | Gd 17,57 |
| gef.: | C 37,01 | H 4,71 | N 11,23 | F 11,84 | Gd 17,38 |

Beispiel 2

- 1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-(N-1-methyl-3,6-diaza-2,5,8-trioxo-octan-1,8-diyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Dy-Komplex}-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan
- 10 g (3,72 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1g) wird in 200 ml Wasser gelöst und 1,52 g (16,86 mmol) Oxalsäure zugegeben. Man rührt 8 Stunden bei 60°C. Es wird auf 0°C abgekühlt und vom ausgefallenen Gadolinium-Oxalat abfiltriert. Zum Filtrat gibt man 2,08 g (5,58 mmol) Dysprosiumoxid und erwärmt 5 Stunden auf 90°C. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand an RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Acetonitril/Wasser) chromatographiert.
- Ausbeute: 8,74 g (87 % d. Th.) eines glasigen Feststoffs
Wassergehalt: 9,3 %

- Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):
- | | | | | | |
|-------|---------|--------|---------|---------|----------|
| ber.: | C 36,92 | H 4,48 | N 11,41 | F 11,96 | Dy 18,05 |
| gef.: | C 36,81 | H 4,62 | N 11,35 | F 11,81 | Dy 17,84 |

Beispiel 3

1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-(N-1-methyl-3,6-diaza-2,5,8-trioxo-octan-1,8-diyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Fe-Komplex}-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluoridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10 g (3,72 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1g) wird in 200 ml Wasser gelöst und 1,52 mg (16,86 mmol) Oxalsäure zugegeben. Man rührt 8 Stunden bei 80°C. Es wird auf 0°C abgekühlt und vom ausgefallenen Gadolinium-Oxalat abfiltriert. Zum Filtrat gibt man 3,93 g (11,16 mmol) Eisen(III)-acetylacetonat und erwärmt 5 Stunden auf 90°C. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand an RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Acetonitril/Wasser) chromatographiert.

Ausbeute: 7,17 g (81 % d. Th.) eines glasigen Feststoffs

Wassergehalt: 7,5 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 41,88	H 5,08	N 12,94	F 13,57	Fe 7,08
gef.:	C 41,65	H 5,21	N 12,75	F 13,41	Fe 6,93

Beispiel 4

a) 1,4,7-Tris-(N-Benzoyloxycarbonyl)-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluoridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

30 g (52,20 mmol) 1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (\equiv Tri-Z-Cyclen) und 54,51 g (104,4 mmol) werden in 300 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C 25,82 g (104,4 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zugegeben.

Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).

Ausbeute: 44,5 (79 % d. Th.) eines farblosen, zähen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 48,99	H 4,02	N 5,19	F 29,94
gef.:	C 48,75	H 4,21	N 5,03	F 29,75

b) 1-(N-H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

30 g (27,81 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4a) werden in 500 ml Methanol gelöst
 5 und 5 g Palladiumkatalysator (10 % Pd/C) zugegeben. Man hydriert über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 18,81 g (quantitativ) eines glasigen, farblosen Feststoffes

10 Elementaranalyse:

ber.:	C 35,51	H 3,73	N 8,28	F 47,75
gef.:	C 35,40	H 3,91	N 8,14	F 47,53

15 c) 1,4,7-Tris[1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-(N-1-methyl-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex]-10-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

16,75 g (25,61 mmol) des in Beispiel 1f) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure
 20 und 2,78 Natriumbromid (27 mmol) werden in 200 ml Dimethylsulfoxid bei 50°C gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 12,37 g (50 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxy-carbonyl-1,2-dihydrochinolin und 3 g (2,75 mmol) der in Beispiel 4b) beschriebenen Titelverbindung zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene
 25 Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, und über eine AMICON® YM-1 Ultrafiltrationsmembran (cut off/1000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

30 Ausbeute: 9,70 g (87 % d. Th.)

H₂O-Gehalt: 8,9 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36,82	H 4,37	N 10,60	Gd 18,78	F 12,86
35 gef.:	C 36,70	H 4,18	N 10,45	Gd 18,61	F 12,71

Beispiel 5**a) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-pentadecansäure-t.-butylester**

- 5 Zu einer Mischung aus 12,16 g (21,55 mmol) 1H, 1H, 2H, 2H-Perfluordodecan-1-ol und 0,73 g (2,15 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 100 ml 60 %iger Kalilauge/50 ml Toluol tropft man unter starkem Rühren bei 0°C 10,51 g (53,9 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zu. Man rührt 1 Stunde bei 0°C. Es werden 200 ml Toluol zugegeben, die wässrige Phase abgetrennt und 2 mal mit je 50 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten
10 organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/ Dichlormethan/Aceton= 20:10:1).
Ausbeute: 11,42 g (81 % d. Th.) eines farblosen viskosen Öls

15 Elementaranalyse:

ber.: C 29,37 H 2,31 F 60,98

gef.: C 29,28 H 2,42 F 60,81

20 b) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-pentadecansäure

9,0 g (15,56 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5a) werden in 180 ml Trifluoressigsäure gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Methanol/Ether umkristallisiert.

- 25 Ausbeute: 9,29 g (96 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.: C 27,03 H 1,13 F 64,12

gef.: C 26,91 H 1,24 F 64,01

30

c) 1,4,7-Tris[N-(2-benzyloxycarbonylamino)-acetyl]-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-pentadecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- 35 20 g (26,82 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c) und 33,35 g (53,6 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5b) werden in 200 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C 13,26 g (53,6 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zugegeben. Man

rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 15:1). Ausbeute: 29,33 (81 % d. Th.) eines farblosen, zähen Öls

5 Elementaranalyse:

ber.:	C 46,26	H 3,88	N 7,26	F 29,55
gef.:	C 46,13	H 3,68	N 7,31	F 29,44

- 10 d) 1,4,7-Tris-[N-(2-amino)-acetyl]-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-pentadecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Trihydrobromid

15 15 g (11,11 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5c) werden in 100 ml Essigsäure gelöst und zu einer 60°C heißen Lösung aus 150 ml Bromwasserstoff in Eisessig (33 %ig) getropft. Man rührt 1 Stunde bei 60°C. Es wird auf 0°C abgekühlt und unter Rühren 1500 ml Diethylether langsam zugetropft. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht 2 mal mit 200 ml Ether nach und trocknet im Vakuumofen (60°C). Ausbeute: 12,7 g (96 % d. Th.) cremefarbener, kristalliner Feststoff

20 Elementaranalyse:

ber.:	C 28,25	H 3,13	N 8,24	F 33,52	Br 20,14
gef.:	C 28,14	H 3,24	N 8,13	F 33,38	Br 20,01

- 25 e) 1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-(N-1-methyl-3,6-diaza-2,5,8-trioxo-octan-1,8-diyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex}-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-pentadecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

30 15,74 g (25 mmol) des in Beispiel 1f) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure, 2,57 g Natriumbromid (25 mmol) und 5,75 g (50 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 200 ml Dimethylsulfoxid bei 50°C gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 10,32 g (50 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 Minuten vofaktiviert. Zu der so hergestellten N-Hydroxysuccinimidester-Lösung gibt man eine Lösung von 3,27 g (2,75 mmol) der in Beispiel 5d) beschriebenen Titelverbindung und 5,06 g (50 mmol) Triethylamin in 25 ml Wasser und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung

versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-1 Ultrafiltrationsmembran (cut off/1000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

- 5 Ausbeute: 6,74 g (88 % d. Th.)
H₂O-Gehalt: 6,8 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

	ber.:	C 36,66	H 4,34	N 11,07	F 14,33	Gd 16,94
10	gef.:	C 36,49	H 4,42	N 11,01	F 14,21	Gd 16,81

Beispiel 6

- 15 a) 1,4,7-Tris(N-3,6,9-carboxymethyl-12-aza-11-oxo-3,6,9,12-tetraaza-tetradecan-1,14-dicarbonsäure-monoamid)-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- Zu 5 g (4,59 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1e) und 50 g Pyridin in 50 ml
20 Dimethylformamid gibt man 10,43 g (27,5 mmol) DTPA-monoanhydrid-ethylester und 1 g (8,19 mmol) 4-(Dimethylamino)-pyridin. Man rührt 24 Stunden bei 50°C. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 200 ml Wasser aufgenommen und mit 2 N Natronlauge auf pH 13 gebracht. Man rührt 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man stellt mit 10 %iger aqu. Salzsäure auf pH 2 und dialysiert die Lösung über eine AMICON
25 ® YM-1 Ultrafiltrationsmembran (cut off 1000 Da) um von niedermolekularen Bestandteilen zu reinigen. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.
Ausbeute: 8,24 g (91 % d. Th.)
H₂O-Gehalt: 7,5 %

- 30 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

	ber.:	C 41,38	H 4,95	N 11,36	F 16,36
	gef.:	C 41,28	H 5,07	N 11,29	F 16,27

- 35 b) 1,4,7-Tris(N-3,6,9-carboxymethyl-12-aza-11-oxo-3,6,9,12-tetraaza-tetradecan-1,14-dicarbonsäure-14-monoamid, Gd-Komplex, Mononatriumsalz)-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 5 g (2,53 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6b) gelöst in 200 ml Wasser gibt man 2,54 g (7,59 mmol) Gadoliniumacetat zu. Anschließend rührt man 1 Stunde bei 60°C. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, stellt mit 2N aqu. Natronlauge auf pH 7,2 und dialysiert die Lösung in einer Ultrafiltrationszelle AMICON® YM-1 (cut off 1000 DA, 6 Durchläufe). Der Inhalt der Ultrafiltrationszelle wird gefriergetrocknet.

Ausbeute: 6,08 g (96 % d. Th.)

Wassergehalt: 9,1 %

10 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 32,64	H 3,42	N 8,96	F 12,91	Gd 18,85	Na 2,76
gef.:	C 32,47	H 3,57	N 8,90	F 12,84	Gd 18,67	Na 2,55

15 **Beispiel 7**

a) 1,4,7-Tris{(N-3,6,9-carboxymethyl-12-aza-11-oxo-3,6,9,12-tetraaza-tetradecan-1,14-dicarbonsäure-14-monoamid))-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-pentadecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

20

Zu 5,46 g (4,59 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5d) und 50 g Pyridin in 50 ml Dimethylformamid gibt man 10,43 g (27,5 mmol) DTPA-monoanhydrid-ethylester und 1 g (8,19 mmol) 4-(Dimethylamino)-pyridin. Man rührt 24 Stunden bei 50°C. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 200 ml Wasser aufgenommen und mit 2 N Natronlauge auf pH 13 gebracht. Man rührt 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man stellt mit 10 %iger aqu. Salzsäure auf pH 2 und dialysiert die Lösung über eine AMICON® YM-1 Ultrafiltrationsmembran (cut off 1000 Da) um von niedermolekularen Bestandteilen zu reinigen. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

25

Ausbeute: 8,85 g (93 % d. Th.)

30 H₂O-Gehalt: 6,3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 40,55	H 4,71	N 10,81	F 19,24
gef.:	C 40,41	H 4,85	N 10,74	F 19,11

35

- b) 1,4,7-Tris[(N-3,6,9-carboxymethyl-12-aza-11-oxo-3,6,9,12-tetraaza-tetradecan-1,14-dicarbonsäure-14-monoamid), Gd-Komplex, Mononatriumsalz]-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-pentadecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

5 Zu 5,25 g (2,53 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7a) gelöst in 200 ml Wasser gibt man 2,54 g (7,59 mmol) Gadoliniumacetat zu. Anschließend rührt man 1 Stunde bei 60°C. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, stellt mit 2N aqu. Natronlauge auf pH 7,2 und dialysiert die Lösung in einer Ultrafiltrationszelle AMICON® YM-1 (cut off 1000 DA, 6 Durchläufe). Der Inhalt der Ultrafiltrationszelle wird gefriergetrocknet.

10 Ausbeute: 6,42 g (97 % d. Th.)

Wassergehalt: 10,1 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 32,16	H 3,74	N 8,57	F 15,26	Gd 18,04	Na 2,64
gef.:	C 32,01	H 3,93	N 8,61	F 15,10	Gd 17,91	Na 2,43

15

Beispiel 8

- a) 1,4,7-Tris{3,9-bis(N-t.butyloxycarbonylmethyl)-6-[N-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diyl]-3,6,9-triazaundecandisäure-di-t.butylester}-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan
- 20

Zu 17 g (27,54 mmol) sym-DTPA-tetra-tert.butylester gelöst in 300 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 6,34 g (55,1 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 11,37 g (55,1 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und rührt eine Stunde bei dieser Temperatur. Anschließend

25 rührt man 3 Stunden bei Raumtemperatur. Zu dieser Lösung gibt man 5 g (4,59 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1e) und 11,13 g (110 mmol) Triethylamin. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 500 ml Dichlormethan aufgenommen. Man filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab und wäscht das Filtrat 2 mal mit 250 ml 5 %iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet

30 und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 20:1). Ausbeute: 9,84 g (81 % d. Th.) eines farblosen, zähen Öls

35 Elementaranalyse:

ber.:	C 52,64	H 7,35	N 8,47	F 12,20
gef.:	C 52,51	H 7,45	N 8,38	F 12,07

b) 1,4,7-Tris{N-3,3,6-tris(carboxylatomethyl)-6-[N-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diyl]-3,6,9-triazaundecan-1,11-disäure, Gd-Komplex, Mononatriumsalz}-10-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- 5 9 g (3,4 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8a) werden in 200 ml Trifluoressigsäure gelöst und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 200 ml Wasser gelöst und mit 10 %iger aqu. Natronlauge auf pH 4 gestellt. Anschließend gibt man 1,85 g (5,1 mmol) Gadoliniumoxid zu und rührt 2 Stunden bei 70°C. Man kühlt auf Raumtemperatur ab und stellt mit 10 %iger aqu.
- 10 Natronlauge auf pH 7,2. Die Lösung wird mit 3 g Aktivkohle versetzt, 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und filtriert. Das Filtrat wird in eine Ultrafiltrationszelle gefüllt und dialysiert (AMICON® YM-1 (cut off 1000 DA)). Man dialysiert solange bis das Fluat eine Leitfähigkeit von 10 µS erreicht hat. Dann wird der Inhalt der Ultrafiltrationszelle gefriergetrocknet.
- 15 Ausbeute: 7,91 g (93 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers
Wassergehalt: 7,9 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 32,64	H 3,42	N 8,96	F 12,91	Gd 18,85	Na 2,76
20 gef.:	C 32,48	H 3,55	N 8,87	F 12,80	Gd 18,79	Na 2,48

Beispiel 9

- 25 a) 1,4,7-Tris{N-3,9-bis(N-t.butyloxycarbonylmethyl)-6-[N-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diyl]-3,6,9-triazaundecan-1,11-disäure-di-t.butylester}-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- Zu 15,54 g (25,20 mmol) sym-DTPA-tetra-tert.butylester gelöst in 200 ml Dimethyl-
- 30 formamid gibt man bei 0°C 5,8 g (50,4 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 10,4 g (50,4 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und rührt eine Stunde bei dieser Temperatur. Anschließend rührt man 3 Stunden bei Raumtemperatur. Zu dieser Lösung gibt man 5 g (4,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5d) und 11,13 g (100 mmol) Triethylamin. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft
- 35 und der Rückstand in 300 ml Dichlormethan aufgenommen. Man filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab und wäscht das Filtrat 2 mal mit 150 ml 5 %iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet

und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 20:1).

Ausbeute: 9,76 g (87 % d. Th.) eines farblosen, zähen Öls

5 Elementaranalyse:

ber.: C 53,06 H 7,28 N 8,39 F 12,09

gef.: C 52,90 H 7,41 N 8,27 F 12,93

- 10 b) 1,4,7-Tris{N-3,9-bis(N-carboxylatomethyl)-6-[N-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diyl]-3,6,9-triazaundecan-1-carboxylato-11-säure, Gd-Komplex, Natriumsalz}-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-pentadecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- 9 g (3,37 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9a) werden in 200 ml Trifluoressigsäure
 15 gelöst und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 200 ml Wasser gelöst und mit 10 %iger aqu. Natronlauge auf pH 4 gestellt. Anschließend gibt man 1,83 g (5,06 mmol) Gadoliniumoxid zu und rührt 2 Stunden bei 70°C. Man kühlt auf Raumtemperatur ab und stellt mit 10 %iger aqu. Natronlauge auf pH 7,2. Die Lösung wird mit 3 g Aktivkohle versetzt, 1 Stunde bei
 20 Raumtemperatur gerührt und filtriert. Das Filtrat wird in eine Ultrafiltrationszelle gefüllt und dialysiert (AMICON® YM-1 (cut off 1000 DA)). Man dialysiert solange bis das Fluat eine Leitfähigkeit von 10 µS erreicht hat. Dann wird der Inhalt der Ultrafiltrationszelle gefriergetrocknet.

Ausbeute: 8,24 g (94 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers

- 25 Wassergehalt: 10,1 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 32,31 H 3,29 N 8,61 F 15,33 Gd 18,13 Na 2,65

gef.: C 32,21 H 3,42 N 8,59 F 15,24 Gd 18,03 Na 2,24

30

Beispiel 10

- a) 1,4,7-Tris{N-3,9-bis(N-t.butyloxycarbonylmethyl)-6-[N-(2-oxo)-methyl]-3,6,9-
 35 triazaundecan-1,11-disäure-di-t.butylester}-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 27,35 g (44,35 mmol) sym-DTPA-tetra-tert.butylester gelöst in 400 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 10,21 g (88,7 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 18,30 g (88,7 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und rührt eine Stunde bei dieser Temperatur. Anschließend rührt man 3 Stunden bei Raumtemperatur. Zu dieser Lösung gibt man 5 g (7,39 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4b) und 17,91 g (177 mmol) Triethylamin. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 400 ml Dichlormethan aufgenommen. Man filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab und wäscht das Filtrat 2 mal mit 200 ml 5 %iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 20:1). Ausbeute: 16,65 g (91 % d. Th.) eines farblosen, zähen Öls

Elementaranalyse:

15	ber.:	C 53,37	H 7,49	N 7,35	F 13,05
	gef.:	C 53,28	H 7,61	N 7,27	F 12,96

b) 1,4,7-Tris{N-3,3,9-tris(carboxylatomethyl)-6-[N-(2-oxo)-methyl]-3,6,9-triazaundecan-1-Carboxylato-11-säure, Gd-Komplex, Natriumsalz}-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

9 g (3,64 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10a) werden in 200 ml Trifluoressigsäure gelöst und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 200 ml Wasser gelöst und mit 10 %iger aqu. Natronlauge auf pH 4 gestellt. Anschließend gibt man 1,98 g (5,46 mmol) Gadoliniumoxid zu und rührt 2 Stunden bei 70°C. Man kühlt auf Raumtemperatur ab und stellt mit 10 %iger aqu. Natronlauge auf pH 7,2. Die Lösung wird mit 3 g Aktivkohle versetzt, 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und filtriert. Das Filtrat wird in eine Ultrafiltrationszelle gefüllt und dialysiert (AMICON® YM-1 (cut off 1000 DA)). Man dialysiert solange bis das Fluat eine Leitfähigkeit von 10 µS erreicht hat. Dann wird der Inhalt der Ultrafiltrationszelle gefriergetrocknet.

Ausbeute: 8,05 g (95 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers

Wassergehalt: 6,9 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 31,95	H 3,29	N 7,81	F 13,86	Gd 20,24	Na 2,96
-------	---------	--------	--------	---------	----------	---------

gef.: C 31,88 H 3,41 N 7,72 F 13,74 Gd 20,11 Na 2,73

Beispiel 11

- 5 a) 1,4,7-Tris(N-benzyloxycarbonyl)-10-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-pentadecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

21,65 g (34,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5b) und 10 g (17,4 mmol) 1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan werden in 200 ml
 10 Dimethylformamid gelöst und bei 0°C 8,61 g (34,8 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zugegeben. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).
 Ausbeute: 17,02 (83 % d. Th.) eines farblosen, zähen Öls

15

Elementaranalyse:

ber.: C 46,87 H 3,68 N 4,75 F 33,84

gef.: C 46,63 H 3,84 N 4,61 F 33,72

20

- b) 1-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-pentadecanoyl)-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan

20 g (16,97 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11a) werden in 400 ml Methanol
 25 gelöst und 3 g Palladiumkatalysator (10 % Pd/C) zugegeben. Man hydriert über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 13,17 g (quantitativ) eines glasigen, farblosen Feststoffes

30

Elementaranalyse:

ber.: C 34,03 H 3,25 N 7,22 F 51,38

gef.: C 33,91 H 3,42 N 7,11 F 51,24

35

- c) 1,4,7-Tris{1,4,7-Tris[(N-carboxylatomethyl)]-10-[N-methyl-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex}-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-pentadecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- 40,55 g (64,4 mmol) des in Beispiel 1f) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 6,63 g Natriumbromid (64,4 mmol) werden in 500 ml Dimethylsulfoxid bei 50°C gelöst. Nach
5 Abkühlen auf Raumtemperatur werden 10,0 g (12,88 mmol) der in Beispiel 11b) beschriebenen Titelverbindung und 31,9 g (129 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydro-chirolin zugegeben. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, und über eine AMICON®
10 YM-1 Ultrafiltrationsmembran (cut off/1000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.
Ausbeute: 30,61 g (91 % d. Th.)
H₂O-Gehalt: 11,4 %

- 15 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):
ber.: C 36,33 H 4,21 N 10,19 F 15,28 Gd 18,06
gef.: C 36,18 H 4,40 N 10,03 F 15,17 Gd 17,91

20 Beispiel 12

a) N-Ethyl-N-(perfluorooctylsulfonyl)-amino-essigsäure-t-butylester

- 20 g (37,94 mmol) N-Ethylperfluorooctylsulfonamid und 15,73 g (113,8 mmol) Kaliumcarbonat werden in 200 ml Aceton suspendiert und bei 60°C 14,80 g (75,87 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zugetropft. Man rührt 3 Stunden bei 60°C. Man filtriert von den Salzen ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Dichlormethan/Aceton= 10:10:1). Nach Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen, kristallisiert man den Rückstand aus
30 Methanol/Ether um.
Ausbeute: 21,66 g (89 % d. Th.) eines wachsartigen farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 29,96	H 2,51	F 50,36	N 2,18	S 5,00
gef.:	C 29,81	H 2,70	F 50,15	N 2,30	S 4,83

5 b) N-Ethyl-N-(perfluorooctylsulfonyl)-amino-essigsäure

20 g (31,18 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12a) werden in 200 ml Trifluoressigsäure gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Methanol/Ether umkristallisiert.

10 Ausbeute: 17,34 g (95 % d. Th.) eines farblosen kristallinen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 24,63	H 1,38	F 55,19	N 2,39	S 5,48
gef.:	C 24,48	H 1,50	F 55,01	N 2,17	S 5,59

15

c) 1,4,7-Tris(N-benzyloxycarbonyl)-10-[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]acetyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

20 17 g (29,04 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12c) und 8,34 g (14,52 mmol) 1,4,7-Tris-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan werden in 200 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C 7,18 g (29,04 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zugegeben. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert

25 (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1).
Ausbeute: 13,1 (79 % d. Th.) eines farblosen, zähen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 46,28	H 3,88	N 6,13	F 28,28	S 2,81
30 gef.:	C 46,17	H 3,99	N 6,04	F 28,17	S 2,74

d) 1-[2-(N-ethyl-N-perfluoracetylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

35 12 g (10,5 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12c) werden in 200 ml Methanol gelöst und 2 g Palladiumkatalysator (10 % Pd/C) zugegeben. Man hydriert über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 7,77 g (quantitativ) eines glasigen, farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,48	H 3,54	N 9,47	F 43,67	S 4,34
5 gef.:	C 32,36	H 3,61	N 9,38	F 43,58	S 4,27

e) 1,4,7-Tris{1,4,7-tris[(N-carboxylatomethyl)]-10-[N-1-methyl-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex}-10-[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10

29,8 g (47,33 mmol) des in Beispiel 1f beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 4,87 g Natriumbromid (47,33 mmol) werden in 400 ml Dimethylsulfoxid bei 50°C gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 7 g (9,47 mmol) der in Beispiel 12d beschriebenen
 15 Titolverbindung und 12,12 g (49 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochirolin zugegeben. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, und über eine AMICON® YM-1 Ultrafiltrationsmembran (cut off/1000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird
 20 anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 22,43 g (92 % d. Th.)

H₂O-Gehalt: 10,6 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

25 ber.:	C 35,92	H 4,31	N 10,88	F 12,54	Gd 18,32	S 1,25
gef.:	C 35,86	H 4,40	N 10,82	F 15,47	Gd 18,28	S 1,16

Beispiel 13

30

a) Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-2-oxo-3-aza-butyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure

25 g (36,45 mmol) 10-[4-(t-Butyloxycarbonyl)-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure-tri-tert.-butylester werden in 300 ml Trifluoressigsäure gelöst und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockne ein, nimmt den
 35 Rückstand in 300 ml Wasser auf und gibt die Lösung auf eine Säule, gefüllt mit Reillex®-

425 PVP. Man eluiert mit Wasser. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und zur Trockne eingedampft, der Rückstand wird aus Methanol/Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 15,24 g (84 % d. Th.) eines farblosen, hygroskopischen Feststoffes

Wassergehalt: 7,3 %

5

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 46,85 H 6,77 N 15,18

gef.: C 46,61 H 6,95 N 15,02

- 10 Zu 15 g (32,50 mmol) der oben beschriebenen Säure, gelöst in 200 ml Wasser, gibt man 5,86 g (16,25 mmol) Gadoliniumoxid und erwärmt 3 h auf 90°C. Man dampft zur Trockne ein (Vakuum) und kristallisiert den Rückstand aus 90 % aqu. Ethanol um. Die Kristalle werden abgesaugt, einmal mit Ethanol, dann mit Aceton und zum Schluß mit Diethylether gewaschen und im Vakuumofen bei 130°C getrocknet (24 Stunden).

- 15 Ausbeute: 18,92 g (92 % d. Th.) eines farblosen, kristallinen Pulvers
Wassergehalt: 2,7 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 35,11 H 4,58 N 11,37 Gd 25,54

- 20 gef.: C 34,92 H 4,71 N 11,14 Gd 25,33

- b) 1,4,7-Tris{1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-10-(3,6-diaza-2,5,8-trioxo-octan-1,8-diyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex}-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan
- 25

- 16,94 g (27,5 mmol) des in Beispiel 13a) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure, 2,83 g Natriumbromid (27,5 mmol) und 6,33 g (55 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 300 ml Dimethylsulfoxid bei 50°C gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 11,35 g (55 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 Minuten voraktiviert. Zu der so hergestellten N-Hydroxysuccinimidester-Lösung gibt man eine Lösung von 5 g (4,59 mmol) der in Beispiel 1e) beschriebenen Titelverbindung und 11,13 g (110 mmol) Triethylamin in 25 ml Wasser und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-1
- 30
- 35

Ultrafiltrationsmembran (cut off/1000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 11,16 g (92 % d. Th.)

H₂O-Gehalt: 9,5 %

5

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 36,36 H 4,35 N 11,66 Gd 17,85 F 12,22

gef.: C 36,28 H 4,42 N 11,58 Gd 17,75 F 12,14

10

Beispiel 14

- 15 a) 22F,22F,22F,21F,21F,20F,20F,19F,19F,18F,18F,17F,17F,16F,16F,15F,15F-heptadecafluor-12oxa-docosan-carbonsäure-benzylester

20 Zu einer Mischung aus 10 g (21,55 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluordodecanol und 0,73 g (2,15 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 100 ml 60 %iger Kalilauge/50 ml Toluol tropft man unter starkem Rühren bei 0°C 18,83 g (53 mmol) 11-Bromundecansäurebenzylester zu. Man rührt 1 Stunde bei 0°C. Es werden 200 ml Toluol zugegeben, die wässrige Phase abgetrennt und 2 mal mit je 50 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/ Dichlormethan/Aceton= 20:10:1).

25 Ausbeute: 8,75 g (55 % d. Th.) eines farblosen viskosen Öls

Elementaranalyse:

ber.: C 45,54 H 4,23 F 43,73

gef.: C 45,48 H 4,31 F 43,68

30

- b) 22F,22F,22F,21F,21F,20F,20F,19F,19F,18F,18F,17F,17F,16F,16F,15F,15F-heptadecafluor-12oxa-docosan-carbonsäure

35 8 g (10,83 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14a) werden in 200 ml Methanol gelöst und 2 g Palladiumkatalysator (10 % Pd/C) zugegeben. Man hydriert über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 7,02 g (quantitativ) eines glasigen, farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

	ber.:	C 38,90	H 3,89	F 49,81
5	gef.:	C 38,75	H 3,98	F 49,72

c) 1,4,7-Tris[N-(2-benzyloxycarbonylamino)-acetyl]-10-(N-22F,22F,22F,21F,21F,20F,20F,19F,19F,18F,18F,17F,17F,16F,16F,15F,15F-heptadecafluor-12-oxadocosanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10

7 g (10,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14b) und 4,02 g (5,4 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14b) werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C 4,2 g (17 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zugegeben. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 15:1). Ausbeute: 6,17 (83 % d. Th.) eines farblosen, zähen Öls

15

Elementaranalyse:

	ber.:	C 51,49	H 5,13	N 7,12	F 23,47
20	gef.:	C 51,39	H 5,20	N 7,19	F 23,38

d) 1,4,7-Tris[N-(2-amino)-acetyl]-10-(N-22F,22F,22F,21F,21F,20F,20F,19F,19F,18F,18F,17F,17F,16F,16F,15F,15F-heptadecafluor-12-oxadocosanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Trihydrobromid

25

6 g (4,36 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14c) werden in 50 ml Essigsäure gelöst und zu einer 60°C heißen Lösung aus 50 ml Bromwasserstoff in Eisessig (33 %ig) getropft. Man rührt 1 Stunde bei 60°C. Es wird auf 0°C abgekühlt und unter Rühren 1000 ml Diethylether langsam zugetropft. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht 2 mal mit 200 ml Ether nach und trocknet im Vakuumofen (60°C). Ausbeute: 4,93 g (93 % d. Th.) cremefarbener, kristalliner Feststoff

30

Elementaranalyse:

35	ber.:	C 34,56	H 4,56	N 8,06	F 26,55	Br 19,70
	gef.:	C 34,48	H 4,70	N 8,00	F 26,48	Br 19,46

- e) 1,4,7-Tris{1,4,7-tris-(N-carboxylatomethyl)-10-[N-(4,7-diaza-3,6,9-trioxo)-nonan-2,9-diyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex-10- (N-22F,22F,22F,21F,21F,20F,20F,19F,19F,18F,18F,17F,17F,16F,16F,15F,15F-heptadecafluor-12-oxadocosanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

13,98 g (22,9 mmol) des in Beispiel 1f) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure, 2,36 g Natriumbromid (22,9 mmol) und 5,29 g (46 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 200 ml Dimethylsulfoxid bei 50°C gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 9,49 g (46 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 Minuten voraktiviert. Zu der so hergestellten N-Hydroxysuccinimidester-Lösung gibt man eine Lösung von 4,5 g (3,7 mmol) der in Beispiel 14d) beschriebenen Titelverbindung und 9,31 g (92 mmol) Triethylamin in 25 ml Wasser und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-1 Ultrafiltrationsmembran (cut off 1000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 9,78 g (94 % d. Th.)
H₂O-Gehalt: 6,8 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 39,31	H 4,95	N 10,96	F 11,49	Gd 16,78
gef.:	C 39,24	H 5,02	N 10,87	F 11,41	Gd 16,69

Beispiel 15

- a) N-(Hexyl)-perfluorooctansulfonamid

Zu einer Mischung von 10,62 g (105 mmol) Triethylamin und 10,12 g (100 mmol) Benzylamin tropft man bei 80°C unter kräftigem Rühren 50,21 g (100 mmol) Perfluorooctansulfonylfluorid. Man rührt 2 Tage bei 80°C, versetzt das Reaktionsgemisch mit 300 ml Wasser und extrahiert 3 mal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 4:1).

Ausbeute: 45,50 g (78 % d. Th.) einer farblosen Flüssigkeit

Elementaranalyse:

	ber.:	C 28,83	H 2,42	N 2,40	S 5,50	F 55,37
5	gef.:	C 28,29	H 2,39	N 2,44	S 5,55	F 55,50

b) N-(Hexyl)-(t-butyloxycarbonylmethyl)-perfluorooctylsulfonamid

- 10 22,13 g (37,94 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15a) und 15,73 g (113,8 mmol) Kaliumcarbonat werden in 200 ml Aceton suspendiert und bei 60°C 14,80 g (75,87 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zugetropft. Man rührt 3 Stunden bei 60°C. Man filtriert von den Salzen ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Dichlormethan/Aceton= 10:10:1).
- 15 Nach Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen, kristallisiert man den Rückstand aus Methanol/Ether um.

Ausbeute: 23,02 g (87 % d. Th.) eines wachsartigen farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

20	ber.:	C 34,34	H 3,47	N 2,01	S 4,60	F 46,31
	gef.:	C 34,31	H 3,61	N 1,97	S 4,65	F 46,25

c) N-(Hexyl)-(perfluorooctylsulfonamid)-aminoessigsäure

- 25 20 g (28,43 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15b) werden in 200 ml Trifluoressigsäure gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Methanol/Ether umkristallisiert.
- Ausbeute: 16,74 g (91 % d. Th.) eines farblosen kristallinen Feststoffes

30

Elementaranalyse:

	ber.:	C 29,96	H 2,51	N 2,18	S 5,00	F 50,36
	gef.:	C 29,87	H 2,70	N 2,05	S 4,84	F 50,17

35

d) 1,4,7-Tris[N-(2-benzyloxycarbonylamino)-acetyl]-10-[N-acetyl-(2-amino-N-hexyl-N-perfluorooctylsulfonyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

16 g (24,95 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15c) und 9,3 g (12,48 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c) werden in 200 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C 3,46 g (14 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zugegeben. Man rührt 5 24 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 15:1). Ausbeute: 13,5 g (79 % d. Th.) eines farblosen, zähen Öls

Elementaranalyse:

10	ber.:	C 47,37	H 4,49	N 8,18	F 23,59	S 2,34
	gef.:	C 47,29	H 4,57	N 8,09	F 23,48	S 2,28

15 e) 1,4,7-Tris[N-(2-amino)-acetyl]-10-[N-acetyl-(2-amino)-N-hexyl-N-perfluorooctyl-sulfonyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Trihydrobromid

10 g (7,30 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15d) werden in 100 ml Essigsäure gelöst und zu einer 60°C heißen Lösung aus 150 ml Bromwasserstoff in Eisessig (33 %ig) getropft. Man rührt 1 Stunde bei 60°C. Es wird auf 0°C abgekühlt und unter Rühren 20 1300 ml Diethylether langsam zugetropft. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht 2 mal mit 150 ml Ether nach und trocknet im Vakuumofen (60°C). Ausbeute: 8,48 g (96 % d. Th.) cremefarbener, kristalliner Feststoff

Elementaranalyse:

25	ber.:	C 29,79	H 3,83	N 9,26	F 26,70	Br 19,82	S 2,65
	gef.:	C 29,68	H 3,95	N 9,20	F 26,62	Br 19,73	S 2,58

30 f) 1,4,7-Tris[1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-(3,6-diaza-2,5-dioxo-octan-1,8-diyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex]-10-[2-(N-acethyl-(2-amino)-N-hexyl-N-perfluorooctylsulfonyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

15,62 g (24,8 mmol) des in Beispiel 1f) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure, 2,55 g 35 Natriumbromid (24,8 mmol) und 5,75 g (50 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 200 ml Dimethylsulfoxid bei 50°C gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 10,32 g (50 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 Minuten voraktiviert.

Zu der so hergestellten N-Hydroxysuccinimidester-Lösung gibt man eine Lösung von 5 g (4,13 mmol) der in Beispiel 15e) beschriebenen Titelverbindung und 10,12 g (100 mmol) Triethylamin in 25 ml Wasser und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-1 Ultrafiltrationsmembran (cut off 1000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 10,6 g (93 % d. Th.)

10 H₂O-Gehalt: 11,0 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 36,56 H 4,42 N 11,67 Gd 17,09 F 11,70 S 1,16

gef.: C 36,48 H 4,50 N 11,61 Gd 16,98 F 11,61 S 1,15

15

Beispiel 16

a) 1,4,7-Tris(N-carboxylatomethyl)-10-[N-(6-aza-8-hydroxy-3-oxa-5-oxo)-nonan-9-yl-säure]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex

20

Zu einer Lösung aus 23,21 g (200 mmol) Diglycolsäureanhydrid und 102 g (177,76 mmol) 10-[3-Amino-2-hydroxypropyl]-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gadolinium-Komplex in 1000 ml Formamid gibt man 36 g (355,5 mmol) Triethylamin.

25 Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. In diese Lösung wird unter Rühren 8000 ml Aceton eingetropft, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das so getrocknete Material wird in 2000 ml Wasser gelöst und mit 2 N Salzsäure auf pH 3,2 eingestellt, anschließend wird gefriergetrocknet. Das gefriergetrocknete Pulver wird in sehr wenig Wasser gelöst und auf eine RP18-Säule

30

gebracht. Man chromatographiert mit einem Laufmittelgemisch, bestehend aus Wasser/Tetrahydrofuran (Gradient). Die produkthaltigen Fraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand aus 2-Propanol umkristallisiert. Nach Trocknen im Vakuumofen bei 120°C (24 Stunden) erhält man 100,54 g (82 % d. Th.) der Titelverbindung als farbloses, kristallines Pulver.

35 Wassergehalt: 3,1 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36,57	H 4,97	N 10,15	Gd 22,80
gef.:	C 36,41	H 5,12	N 9,96	Gd 22,59

- 5 b) 1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-[N-4,10-diaza-2-hydroxy-5,8,12-trioxo-7-oxa-dodecan-1,12-diyl], Gd-Komplex}-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- 19 g (27,52 mmol) des in Beispiel 16a) beschriebenen Gd-Komplexes und 2,81 g
 10 Natriumbromid (27,52 mmol) und 3,17 g (27,52 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 250 ml Dimethylsulfoxid bei 50°C gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 6,19 g (30 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 Minuten voraktiviert. Zu der so hergestellten N-Hydroxysuccinimidester-Lösung gibt man eine Lösung von 5 g (4,59 mmol) der in Beispiel 1e) beschriebenen Titelverbindung und 6,07 g (60 mmol)
 15 Triethylamin in 25 ml Wasser und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-1 Ultrafiltrationsmembran (cut off 1000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen
 20 gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.
 Ausbeute: 12,35 g (94 % d. Th.)
 H₂O-Gehalt: 9,6 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

- | | | | | | |
|----------|---------|--------|---------|----------|---------|
| 25 ber.: | C 37,34 | H 4,58 | N 10,76 | Gd 16,48 | F 11,28 |
| gef.: | C 37,25 | H 4,71 | N 10,60 | Gd 16,37 | F 11,13 |

Beispiel 17

- 30 1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-[N-(4-aza-2-hydroxy-5,9-dioxo-7-oxa)-nonan-1,9-diyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex}-10-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan
- 35 19 g (27,52 mmol) des in Beispiel 16a) beschriebenen Gd-Komplexes und 2,83 g Natriumbromid (27,52 mmol) werden in 200 ml Dimethylsulfoxid bei 50°C gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 3,1 g (4,59 mmol) der in Beispiel 4b)

beschriebenen Titelverbindung und 9,89 g (40 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, und über eine
 5 AMICON® YM-1 Ultrafiltrationsmembran (cut off 1000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 11,37 g (92 % d. Th.)

H₂O-Gehalt: 8,9 %

10

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 37,04 H 4,53 N 9,89 Gd 17,53 F 12,00

gef.: C 36,95 H 4,65 N 9,78 Gd 17,37 F 11,87

15

Beispiel 18

a) 1,4,7-Tris[N-(2-benzyloxycarbonylamino)-acetyl]-10-[N-acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

20

20 g (39,48 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12b) und 10,99 g (14,74 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c) werden in 200 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C 3,46 g (14 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zugegeben. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der
 25 Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 15:1). Ausbeute: 16,06 g (83 % d. Th.) eines farblosen, zähen Öls

Elementaranalyse:

ber.: C 45,74 H 4,07 N 8,53 F 24,60 S 2,44

30

gef.: C 45,68 H 4,19 N 8,48 F 24,45 S 2,36

b) 1,4,7-Tris[N-(2-amino)-acetyl]-10-[N-acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Trihydrobromid

35

10 g (7,62 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18a) werden in 100 ml Essigsäure gelöst und zu einer 60°C heißen Lösung aus 150 ml Bromwasserstoff in Eisessig (33 %ig)

getropft. Man rührt 1 Stunde bei 60°C. Es wird auf 0°C abgekühlt und unter Rühren 1600 ml Diethylether langsam zutropft. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht 2 mal mit 200 ml Ether nach und trocknet im Vakuumofen (60°C).

Ausbeute: 8 g (91 % d. Th.) cremefarbener, kristalliner Feststoff

5

Elementaranalyse:

ber.:	C 27,08	H 3,32	N 9,72	F 28,00	Br 20,78	S 2,78
gef.:	C 26,94	H 3,42	N 9,63	F 27,91	Br 20,46	S 2,74

10

c) 1,4,7-Tris{N-3,9-bis(N-t.butyloxycarbonylmethyl)-6-[N-(3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diy)]-3,6,9-triazaundecan-1,11-disäure-di-t.butylester}-10-[N-acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- 15 Zu 16,04 g (26 mmol) sym-DTPA-tetra-tert.butylester gelöst in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 5,98 g (52 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 10,73 g (52 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und rührt eine Stunde bei dieser Temperatur. Anschließend rührt man 3 Stunden bei Raumtemperatur. Zu dieser Lösung gibt man 5 g (4,34 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18b) und 10,12 g (100 mmol) Triethylamin. Man rührt 24
- 20 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 300 ml Dichlormethan aufgenommen. Man filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab und wäscht das Filtrat 2 mal mit 150 ml 5 %iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel:
- 25 Dichlormethan/Methanol= 20:1).

Ausbeute: 11,68 g (95 % d. Th.) eines farblosen, zähen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 49,20	H 6,55	N 11,38	F 11,40	S 1,13
30 gef.:	C 49,10	H 6,70	N 11,31	F 11,29	S 1,06

d) 1,4,7-Tris{N-3,9-bis(carboxylatomethyl)-6-[N-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diyl]-3,6,9-triazaundecan-1-carboxylato-11-säure, Gd-Komplex, Natriumsalz}-10-[N-acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- 5 11 g (3,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18c) werden in 200 ml Trifluoressigsäure gelöst und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 200 ml Wasser gelöst und mit 10 %iger aqu. Natronlauge auf pH 4 gestellt. Anschließend gibt man 2,11 g (5,82 mmol) Gadoliniumoxid zu und rührt 2 Stunden bei 70°C. Man kühlt auf Raumtemperatur ab und stellt mit 10 %iger aqu.
- 10 Natronlauge auf pH 7,2. Die Lösung wird mit 2 g Aktivkohle versetzt, 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und filtriert. Das Filtrat wird in eine Ultrafiltrationszelle gefüllt und dialysiert (AMICON® YM-1 (cut off 1000 DA)). Man dialysiert solange bis das Eluat eine Leitfähigkeit von 10 µS erreicht hat. Dann wird der Inhalt der Ultrafiltrationszelle gefriergetrocknet.
- 15 Ausbeute: 9,67 g (97 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers
Wassergehalt: 10,1 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 31,84	H 3,38	N 9,28	F 12,59	S 1,25	Gd 20,24	Na 2,96
20 gef.:	C 31,70	H 3,51	N 9,14	F 12,45	S 1,16	Gd 20,11	Na 2,73

Beispiel 19

- 25 1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-[N-(4,7-diaza-3,6,9-trioxo)-nonan-2,9-diyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex}-10-[N-acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluor-octylsulfonyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- 16,38 g (26,0 mmol) des in Beispiel 1f) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure, 2,68 g
- 30 Natriumbromid (26 mmol) und 5,98 g (52 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 200 ml Dimethylsulfoxid bei 50°C gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 10,73 g (52 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 Minuten vofaktiviert. Zu der so hergestellten N-Hydroxysuccinimidester-Lösung gibt man eine Lösung von 5 g
- 35 (4,34 mmol) der in Beispiel 18b) beschriebenen Titelverbindung und 10,12 g (100 mmol) Triethylamin in 25 ml Wasser und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung

versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-1 Ultrafiltrationsmembran (cut off 1000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

5 Ausbeute: 11,08 g (93 % d. Th.)

H₂O-Gehalt: 6,8 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36,31	H 4,37	N 11,73	F 11,76	S 1,17	Gd 17,18
10 gef.:	C 36,25	H 4,46	N 11,68	F 11,70	S 1,10	Gd 17,09

Beispiel 20

15 a) 1,4,7-Tris{N-[3-aza-(N-benzyloxycarbonyl)-5-oxo]-pent-5-yl-säure}-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 11,85 g (44,35 mmol) N-(Benzyloxycarbonyl)-aminodiessigsäure gelöst in 200 ml Tetrahydrofuran gibt man 9,28 (45 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und rührt 3
 20 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und gibt zum Filtrat 5 g (7,39 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4b), 15,18 g (150 mmol) Triethylamin und 200 mg 4-(Dimethylamino)pyridin zu. Man erhitzt 12 Stunden auf 50°C. Man dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 10 %iger aqu. Zitronensäurelösung auf und extrahiert 3 mal mit je 250 ml Chloroform. Die
 25 vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Chloroform/Methanol= 5:1, (+ 1 % Eisessig)).
 Ausbeute: 8,52 g (81 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

30 Elementaranalyse:

ber.:	C 47,23	H 4,10	N 6,88	F 22,68
gef.:	C 47,19	H 4,21	N 6,74	F 22,57

35 b) 1,4,7-Tris[N-(3-aza-5-oxo)-pent-5-yl-säure]-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Trihydrobromid

- 8 g (5,62 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20a) werden in 80 ml Essigsäure gelöst und zu einer 60°C heißen Lösung aus 150 ml Bromwasserstoff in Eisessig (33 %ig) getropft. Man rührt 1 Stunde bei 60°C. Es wird auf 0°C abgekühlt und unter Rühren 1200 ml Diethylether langsam zugetropft. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht 2 mal mit 150 ml Ether nach und trocknet im Vakuumofen (60°C). Ausbeute: 6,75 g (95 % d. Th.) cremefarbener, kristalliner Feststoff

Elementaranalyse:

ber.:	C 30,40	H 3,43	N 7,75	F 25,54	Br 18,96
gef.:	C 30,31	H 3,51	N 7,68	F 25,47	Br 18,74

- c) 1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-[N-(4,7-diaza-7-N-carboxymethyl-3,6,9-trioxo)-nonan-2,9-diyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex, Mononatriumsalz}-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- 19,92 g (31,63 mmol) des in Beispiel 1f) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure, 3,25 g Natriumbromid (31,63 mmol) und 3,64 g (31,63 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 250 ml Dimethylsulfoxid bei 50°C gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 6,53 g (31,63 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 Minuten voraktiviert. Zu der so hergestellten N-Hydroxysuccinimidester-Lösung gibt man eine Lösung von 5 g (3,95 mmol) der in Beispiel 20b) beschriebenen Titelverbindung und 10,12 g (100 mmol) Triethylamin in 25 ml Wasser und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-1 Ultrafiltrationsmembran (cut off 1000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird mit 1 N Natronlauge auf pH 7,2 eingestellt, anschließend gefriergetrocknet. Ausbeute: 10,39 g (90 % d. Th.) H₂O-Gehalt: 10,1 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36,59	H 4,14	N 10,55	F 11,05	Gd 16,15	Na 2,36
gef.:	C 36,50	H 4,28	N 10,47	F 10,95	Gd 16,03	Na 2,14

Beispiel 21

- 5 a) 1,4,7-Tris[N-(2-benzoyloxycarbonylamino-asparaginsäure-benzylester-4-amid)]-10-
[(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclo-
dodecan

5 g (7,39 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4b) und 15,72 g (44 mmol) N-(Benzyl-oxycarbonyl-asparaginsäure-1-benzylester werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C 19,8 g (80 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zugegeben.

- 10 Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1).

Ausbeute: 9,64 g (77 % d. Th.) eines farblosen, zähen Öls

- 15 Elementaranalyse:

ber.:	C 54,58	H 4,52	N 5,79	F 19,06
gef.:	C 54,48	H 4,61	N 5,71	F 18,94

- 20 b) 1,4,7-Tris[N-(2-amino-asparaginsäure-4-amid)]-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

8 g (4,72 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21a) werden in 80 ml Essigsäure gelöst und zu einer 60°C heißen Lösung aus 150 ml Bromwasserstoff in Eisessig (33 %ig) getropft. Man rührt 1 Stunde bei 60°C. Es wird auf 0°C abgekühlt und unter Rühren 1600 ml Diethylether langsam zugetropft. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht

25 2 mal mit 150 ml Ether nach und trocknet im Vakuumofen (60°C).

Ausbeute: 5,67 g (95 % d. Th.) cremefarbener, kristalliner Feststoff

Elementaranalyse:

30 ber.:	C 30,40	H 3,43	N 7,75	F 25,54	Br 18,96
gef.:	C 30,28	H 3,51	N 7,69	F 25,47	Br 18,87

- 35 c) 1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-[N-(4,7-diaza-8-carboxy-3,6,9-trioxo)-decan-2,10-diyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex, Mononatriumsalz}-10-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxo-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- 14,94 g (23,7 mmol) des in Beispiel 1f) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure, 2,44 g Natriumbromid (23,7 mmol) und 2,73 g (23,7 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 200 ml Dimethylsulfoxid bei 50°C gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden
- 5 4,89 g (23,7 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 Minuten voraktiviert. Zu der so hergestellten N-Hydroxysuccinimidester-Lösung gibt man eine Lösung von 5 g (3,95 mmol) der in Beispiel 21b) beschriebenen Titelverbindung und 10,12 g (100 mmol) Triethylamin in 25 ml Wasser und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung
- 10 versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-1 Ultrafiltrationsmembran (cut off 1000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird mit 1 N Natronlauge auf pH 7,2 eingestellt, anschließend gefriergetrocknet.
- 15 Ausbeute: 10,73 g (93 % d. Th.)
H₂O-Gehalt: 8,5 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

- | | | | | | | |
|----------|---------|--------|---------|---------|----------|---------|
| ber.: | C 36,59 | H 4,14 | N 10,55 | F 11,05 | Gd 16,15 | Na 2,36 |
| 20 gef.: | C 36,50 | H 4,23 | N 10,48 | F 10,96 | Gd 16,07 | Na 2,13 |

Beispiel 22

- 25 a) 1,4,7-Tris[2,6-bis(benzyloxycarbonylamino)-hexanoyl]-10-(N-2H,2H,4H, 4H, 5H,5H-3-oxa-perfluoridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- 5 g (7,39 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4b) und 15,33 g (37 mmol) Di-Z-Lysin werden in 150 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C 11,13 g (45 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zugegeben. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 25:1).
- 30 Ausbeute: 10,34 g (75 % d. Th.) eines farblosen, zähen Öls

- 35 Elementaranalyse:

ber.:	C 55,36	H 5,24	N 7,51	F 17,31
gef.:	C 55,28	H 5,31	N 7,43	F 17,23

b) 1,4,7-Tris(2,6-diamino-hexanoyl)-10-N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Hexahydrobromid

- 5 8 g (4,29 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 22a) werden in 80 ml Essigsäure gelöst und zu einer 60°C heißen Lösung aus 150 ml Bromwasserstoff in Eisessig (33 %ig) getropft. Man rührt 1 Stunde bei 60°C. Es wird auf 0°C abgekühlt und unter Rühren 1600 ml Diethylether langsam zugetropft. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht 2 mal mit 200 ml Ether nach und trocknet im Vakuumofen (60°C).
- 10 Ausbeute: 5,38 g (96 % d. Th.) cremefarbener, kristalliner Feststoff

Elementaranalyse:

ber.:	C 34,93	H 5,17	N 10,72	F 24,72	Br 18,34
gef.:	C 34,87	H 5,25	N 10,65	F 24,57	Br 18,15

15

- c) 1,4,7-Tris{2,6-bis(amino-[(3-aza-1,4-dioxohexan-1,5-diyl)-10-(N-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-tris(carboxylatomethyl), Gd-Komplex)]-hexanoyl)-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Hexahydrobromid
- 20

- 28,97 g (46 mmol) des in Beispiel 1f) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure, 4,7 g Natriumbromid (46 mmol) und 10,59 g (92 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 300 ml Dimethylsulfoxid bei 50°C gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 18,98 g (92 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 Minuten voraktiviert. Zu der so hergestellten N-Hydroxysuccinimidester-Lösung gibt man eine Lösung von 5 g (3,83 mmol) der in Beispiel 22b) beschriebenen Titelverbindung und 20,34 g (200 mmol) Triethylamin in 25 ml Wasser und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-1 Ultrafiltrationsmembran (cut off 1000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird mit 1 N Natronlauge auf pH 7,2 eingestellt, anschließend gefriergetrocknet.
- 30 Ausbeute: 16,49 g (91 % d. Th.)
- 35 H₂O-Gehalt: 10,2 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 38,59 H 4,88 N 11,84 F 6,83 Gd 19,94

gef.: C 38,50 H 4,97 N 11,68 F 6,70 Gd 19,82

5

Beispiel 23

- 10 a) 1,4,7,-Tris[(N-(3-benzyloxycarbonylamino)glutarsäure-monoamid)]-10-(N-2H-2H-4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 12,47 g (44,35 mmol) 3-[N-(Benzyloxycarbonyl)amino]-glutarsäure gelöst in 200 ml Tetrahydrofuran gibt man 9,23 g (45 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und gibt 15 zum Filtrat 5 g (7,39 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4b), 15,18 g (150 mmol) Triethylamin und 200 mg 4-(Dimethylamino)pyridin zu. Man erhitzt 12 Stunden auf 50°C. Man dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 10 %iger aqu. Zitronensäurelösung auf und extrahiert 3 mal mit je 250 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur 20 Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Chloroform/Methanol= 5:1, (+ 1 % Eisessig). Ausbeute: 8,57 g (81 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

25 ber.: C 48,27 H 4,53 N 6,68 F 22,00

gef.: C 48,10 H 4,71 N 6,47 F 21,81

- 30 b) 1,4,7,-Tris(N-(3-amino-glutarsäure-monoamid)]-10-(N-2H-2H-4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

5 g (3,41 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 23a) werden in 50 ml Essigsäure gelöst und zu einer 60°C heißen Lösung aus 100 ml Bromwasserstoff in Eisessig (33 %ig) getropft. Man rührt 1 Stunde bei 60°C. Es wird auf 0°C abgekühlt und unter Rühren 35 1000 ml Diethylether langsam zugetropft. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht 2 mal mit 100 ml Ether nach und trocknet im Vakuumofen (60°C). Ausbeute: 4,19 g (94 % d. Th.) cremefarbener, kristalliner Feststoff

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,18	H 3,78	N 7,50	F 24,72	Br 18,35
gef.:	C 32,10	H 3,94	N 7,35	F 24,51	Br 18,14

5

- c) 1,4,7,-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-[N-(4,7-diaza-8-carboxymethyl-3,6,10-trioxo)-decan-2,10-diyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex, Mononatriumsalz}-10-(N-2H-2H-4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10

- 11,57 g (18,4 mmol) des in Beispiel 1f) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure, 1,89 g Natriumbromid (18,4 mmol) und 2,12 g (18,4 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 150 ml Dimethylsulfoxid bei 50°C gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 3,80 g (18,4 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 Minuten voraktiviert. Zu der so hergestellten N-Hydroxysuccinimidester-Lösung gibt man eine Lösung von 4 g (3,06 mmol) der in Beispiel 23b) beschriebenen Titelverbindung und 4,05 g (40 mmol) Triethylamin in 25 ml Wasser und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-1 Ultrafiltrationsmembran (cut off 1000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird mit 1 N Natronlauge auf pH 7,2 eingestellt, anschließend gefriergetrocknet.

15

20

25

Ausbeute: 8,62 g (95 % d. Th.)

H₂O-Gehalt: 9,6 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37,28	H 4,28	N 10,40	F 10,90	Gd 15,93	Na 2,33
gef.:	C 37,14	H 4,41	N 10,25	F 10,73	Gd 15,75	Na 2,10

30

Beispiel 24**a) 4-[(N-Ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-aminomethyl]-benzoesäuremethylester**

- 5 20 g (37,94 mmol) N-Ethylperfluorooctylsulfonamid und 15,73 g (113,8 mmol) Kaliumcarbonat werden in 200 ml Aceton suspendiert und bei 60°C (75,87 mmol) 4-(Brommethyl)-benzoesäuremethylester zugetropft. Man rührt 3 Stunden bei 60°C. Man filtriert von den Salzen ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Dichlormethan/Aceton= 10:10:1).
- 10 Nach Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen, kristallisiert man den Rückstand aus Methanol/Ether um.
- Ausbeute: 22,80 g (89 % d. Th.) eines wachsartigen farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

15	ber.:	C 33,79	H 2,09	F 47,82	N 2,07	S 4,75
	gef.:	C 33,61	H 2,28	F 47,65	N 2,01	S 4,68

b) 4-[(N-Ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino-methyl]-benzoesäure

- 20 22 g (32,58 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 24a) werden in einer Mischung aus 100 ml H₂O/200 ml Ethanol gelöst und 4 g (100 mmol) Natriumhydroxid zugesetzt. Man erwärmt 5 Stunden auf 60°C. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 400 ml 5 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen. Man extrahiert 2 mal mit je 250 ml
- 25 Dichlormethan. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand wird aus Diethylether/n-Hexan umkristallisiert.
- Ausbeute: 21,12 g (98 % d. Th.) farbloser, wachsartiger Kristalle

30 Elementaranalyse:

ber.:	C 32,69	H 1,83	N 2,12	F 48,84	S 4,85
gef.:	C 32,47	H 2,02	N 2,02	F 48,65	S 4,68

- 35 c) 1,4,7-Tris[N-(2-benzyloxycarbonylamino)-acetyl]-10-{[4-(N-Ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-aminomethyl]-benzoyl}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

21 g (31,75 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 24b) und 11,86 g (15,9 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c) werden in 200 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C 8,66 g (35 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zugegeben. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der
 5 Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 15:1). Ausbeute: 18,7 g (85 % d. Th.) eines farblosen, zähen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 48,42	H 4,14	N 8,07	F 23,25	S 2,31
10 gef.:	C 48,25	H 4,02	N 7,92	F 23,04	S 2,18

d) 1,4,7,-Tris-[N-(2-amino)-acetyl]-10-{4-[(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-aminomethyl]-benzoyl}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Trihydrobromid

15

10 g (7,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 24c) werden in 100 ml Essigsäure gelöst und zu einer 60°C heißen Lösung aus 100 ml Bromwasserstoff in Eisessig (33 %ig) getropft. Man rührt 1 Stunde bei 60°C. Es wird auf 0°C abgekühlt und unter Rühren 1600 ml Diethylether langsam zugetropft. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab,
 20 wäscht 2 mal mit 200 ml Ether nach und trocknet im Vakuumofen (60°C). Ausbeute: 8,59 g (97 % d. Th.) cremefarbener, kristalliner Feststoff

Elementaranalyse:

ber.:	C 31,26	H 3,44	N 9,11	F 26,27	S 2,61	Br 19,50
25 gef.:	C 31,11	H 3,60	N 9,02	F 26,09	S 2,48	Br 19,27

e) 1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-[N-(4,7-diaza-3,6,9-trioxo)-nonan-1,9-diyl]-Gd-Komplex}-10-{4-[(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-aminomethyl]-benzoyl}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

30

15,74 g (25 mmol) des in Beispiel 1f) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure, 2,57 g Natriumbromid (25 mmol) und 5,75 g (18,4 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in
 35 200 ml Dimethylsulfoxid bei 50°C gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 10,32 g (50 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 Minuten voraktiviert. Zu der so hergestellten N-Hydroxysuccinimidester-Lösung gibt man eine Lösung von 5 g

- (4,07 mmol) der in Beispiel 24d) beschriebenen Titelverbindung und 10,12 g (100 mmol) Triethylamin in 25 ml Wasser und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem
- 5 Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-1 Ultrafiltrationsmembran (cut off 1000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird mit 1 N Natronlauge auf pH 7,2 eingestellt, anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 10,91 g (95 % d. Th.)

- 10 H₂O-Gehalt: 9,6 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37,88	H 4,39	N 11,42	F 11,45	S 1,14	Gd 16,72
gef.:	C 37,64	H 4,61	N 11,27	F 11,28	S 1,08	Gd 16,58

15

Beispiel 25

- a) 1,4,7-Tris[N-(2-benzyloxycarbonylamino)-acetyl]-10-N-[(11-t.butyloxy-
- 20 carbonylamino)-undecanoyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10 g (13,41 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c) und 8,10 g (26,8 mmol) 11-N-(tert.butoxycarbonyl)-aminoundecansäure werden in 200 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C 9,89 g (40 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zugegeben.

- 25 Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 15:1).

Ausbeute: 18,7 g (85 % d. Th.) eines farblosen, zähen Öls

- 30 Elementaranalyse:

ber.:	C 63,02	H 7,44	N 10,89
gef.:	C 62,90	H 7,61	N 10,63

- 35 b) 1,4,7-Tris[N-(2-benzyloxycarbonylamino)-acetyl]-10-N-(11-aminoundecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- 12 g (11,66 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 25a) werden in 180 ml Trifluoressigsäure gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 200 ml 2 N-Natronlauge aufgenommen und 2 mal mit je 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über
 5 Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 15:1, (+ 2 Triethylamin)). Ausbeute: 10,18 g (94 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

- 10 ber.: C 63,34 H 7,38 N 12,06
 gef.: C 63,15 H 7,57 N 11,84

- c) 1,4,7-Tris[N-(2-benzyloxycarbonylamino)-acetyl]-10-N-{undecanoyl-(11-amino-N-
 15 [acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)])}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

- 11,70 g (20 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12b) und 2,30 g (20 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und auf 0°C abgekühlt. Man gibt 4,13 g (20 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 30 Min. bei
 20 0°C, anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 0°C und gibt 10 g (10,76 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 25b) zu, anschließend 4,05 g (40 mmol) Triethylamin und läßt langsam auf Raumtemperatur kommen (ca. 4 Stunden). Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 400 ml Methylenchlorid aufgenommen und vom Harnstoff abfiltriert. Das Filtrat wird 3 mal mit einer wässrigen
 25 Salzsäure (pH 3,0 je 600 ml) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 20:1, (+ 2 % Essigsäure)). Ausbeute: 14,22 g (91 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

30 Elementaranalyse:

- ber.: C 50,45 H 5,14 N 8,68 F 17,01 S 2,21
 gef.: C 50,27 H 5,31 N 8,49 F 16,83 S 2,07

- 35 d) 1,4,7-Tris[N-(2-amino)-acetyl]-10-N-{undecanoyl-(11-amino-N-[acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)])}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Trihydrobromid

- 10 g (6,89 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 25c) werden in 100 ml Essigsäure gelöst und zu einer 60°C heißen Lösung aus 200 ml Bromwasserstoff in Eisessig (33 %ig) getropft. Man rührt 1 Stunde bei 60°C. Es wird auf 0°C abgekühlt und unter Rühren 2000 ml Diethylether langsam zugetropft. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, 5 wäscht 2 mal mit 200 ml Ether nach und trocknet im Vakuumofen (60°C).

Ausbeute: 8,93 g (97 % d. Th.) cremefarbener, kristalliner Feststoff

Elementaranalyse:

ber.:	C 33,25	H 4,45	N 9,43	F 24,16	S 2,40	Br 17,93
gef.:	C 33,07	H 4,68	N 9,30	F 24,03	S 2,17	Br 17,68

10

- e) 1,4,7-Tris{N-[3,9-bis(N-t.butyloxycarbonylmethyl)]-6-[N-(3-aza-2,5-dioxo-pentan)-1,5-diyl]-3,6,9-triazaundecan-1,11-disäure-di-t.butylester}-10-N-{undecanoyl-(11-amino-N-[acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)]))-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan 15

- Zu 27,35 g (44,35 mmol) sym-DTPA-tetra-tert.butylester gelöst in 400 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 10,21 g (88,7 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 18,30 g (88,7 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und rührt eine Stunde bei dieser Temperatur. 20 Anschließend rührt man 3 Stunden bei Raumtemperatur. Zu dieser Lösung gibt man 9,88 g (7,39 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 25d) und 17,91 g (177 mmol) Triethylamin. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 400 ml Dichlormethan aufgenommen. Man filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab und wäscht das Filtrat 2 mal mit 200 ml 5 %iger aqu. 25 Natriumcarbonat-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 20:1). Ausbeute: 19,67 g (92 % d. Th.) eines farblosen, zähen Öls

- 30 Elementaranalyse:

ber.:	C 52,72	H 7,49	N 8,71	F 11,16	S 1,11
gef.:	C 52,60	H 7,62	N 8,60	F 11,01	S 1,04

- f) 1,4,7-Tris{N-[3,9-bis(N-carboxylatomethyl)]-6-[N-(3-aza-2,5-dioxo-pentan)-1,5-diyl]-3,6,9-triazaundecan-1-carboxylato-11-säure, Gd-Komplex, Mononatriumsalz}-10-N-{undecanoyl-(11-amino-N-[acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)]))-1,4,7,10-tetraazacyclododecan 35

10,53 g (3,64 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 25e) werden in 200 ml Trifluoressigsäure gelöst und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 200 ml Wasser gelöst und mit 10 %iger aqu. Natronlauge auf pH 4 gestellt. Anschließend gibt man 1,98 g (5,46 mmol) Gadoliniumoxid zu und rührt 2 Stunden bei 70°C. Man kühlt auf Raumtemperatur ab und stellt mit 10 %iger aqu. Natronlauge auf pH 7,2. Die Lösung wird mit 3 g Aktivkohle versetzt, 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und filtriert. Das Filtrat wird in eine Ultrafiltrationszelle gefüllt und dialysiert (AMICON® YM-1 (cut off 1000 DA)). Man dialysiert solange bis das Eluat eine Leitfähigkeit von 10 µS erreicht hat. Dann wird der Inhalt der Ultrafiltrationszelle gefriergetrocknet.

Ausbeute: 9,50 g (95 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers

Wassergehalt: 7,5 %

15 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 34,52 H 3,92 N 9,17 F 11,75 S 1,17 Gd 17,16 Na 2,51

gef.: C 34,37 H 4,08 N 9,09 F 11,69 S 1,08 Gd 17,05 Na 2,33

20 Beispiel 26

a) 1,4,7-Tris{N-2,6-[bis(benzyloxycarbonylamino)]-hexanoyl}-10-N-[acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

25 5,46 g (7,39 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12d) und 15,33 g (37 mmol) Di-Z-Lysin werden in 150 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C 11,13 g (45 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zugegeben. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 25:1).

30 Ausbeute: 11,12 g (78 % d. Th.) eines farblosen, zähen Öls

Elementaranalyse:

ber.: C 53,55 H 5,12 N 7,99 F 16,74 S 1,66

gef.: C 53,37 H 5,31 N 7,82 F 16,55 S 1,49

- b) 1,4,7-Tris{[N-(2,6-diamino)-hexanoyl]-10-[N-acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)]}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

8,27 g (4,29 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 26a) werden in 80 ml Essigsäure gelöst und zu einer 60°C heißen Lösung aus 150 ml Bromwasserstoffsäure in Eisessig (33 %ig) getropft. Man rührt 1 Stunde bei 60°C. Es wird auf 0°C abgekühlt und unter Rühren 600 ml Diethylether langsam zugetropft. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht 2 mal mit 200 ml Ether nach und trocknet im Vakuumofen (60°C).

Ausbeute: 6,56 g (95 % d. Th.) cremefarbener, kristalliner Feststoff

10

Elementaranalyse:

ber.:	C 28,36	H 4,26	N 9,57	F 20,07	S 1,99	Br 29,79
gef.:	C 28,17	H 4,41	N 9,41	F 19,92	S 1,85	Br 29,45

15

- c) 1,4,7-Tris{N-hexanoyl-2,6-bis(amino-N-acetyl-2-[3,9-bis(N-tert.butyloxy-carbonylmethyl)-6-yl-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarbonsäure-di-tert.butylester]})-10-[N-Acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)]}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 54,7 g (88,7 mmol) sym-DTPA-tetra-tert.butylester gelöst in 500 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 20,42 g (177,4 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 36,6 g (177,4 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und rührt eine Stunde bei dieser Temperatur. Anschließend rührt man 3 Stunden bei Raumtemperatur. Zu dieser Lösung gibt man 11,89 g (7,39 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 26b) und 35,42 g (350 mmol) Triethylamin. Man rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 800 ml Dichlormethan aufgenommen. Man filtriert vom Dicyclohexylharnstoff ab und wäscht das Filtrat 2 mal mit 400 ml 5 %iger aq. Natriumcarbonat-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 20:1). Ausbeute: 30,68 g (92 % d. Th.) eines farblosen, zähen Öls

30

Elementaranalyse:

ber.:	C 53,23	H 8,62	N 9,00	F 7,16	S 0,71
gef.:	C 53,05	H 8,84	N 8,81	F 7,03	S 0,65

35

d) 1,4,7-Tris{N-hexanoyl-2,6-bis(amino-N-acetyl-2-[3,9-bis(N-carboxylato-methyl)-6-yl-3,6,9-triazaundecan-1-carboxylato-11-säure, Gd-Komplex, Mononatriumsalz]}}-10-[N-acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

5

16,43 g (3,64 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 26c) werden in 300 ml Trifluoressigsäure gelöst und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 200 ml Wasser gelöst und mit 10 %iger aqu. Natronlauge auf pH 4 gestellt. Anschließend gibt man 3,96 g (10,92 mmol) Gadoliniumoxid zu und rührt 2 Stunden bei 70°C. Man kühlt auf Raumtemperatur ab und stellt mit 10 %iger aqu. Natronlauge auf pH 7,2. Die Lösung wird mit 3 g Aktivkohle versetzt, 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und filtriert. Das Filtrat wird in eine Ultrafiltrationszelle gefüllt und dialysiert (AMICON® YM-1 (cut off 1000 DA)) Anschließend wird der Inhalt der Ultrafiltrationszelle gefriergetrocknet.

15 Ausbeute: 14,76 g (96 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers
Wassergehalt: 9,5 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 29,58	H 4,06	N 9,62	F 7,65	S 0,76	Gd 22,34	Na 3,27
20 gef.:	C 29,39	H 4,24	N 9,43	F 7,48	S 0,69	Gd 22,17	Na 3,11

Beispiel 27

25 1,4,7-Tris{N-hexanoyl-2,6-bis(amino-N-acetyl-2-[aminopropanoyl-(2-yl)]-[1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-yl, Gd-Komplex]}}-10-[N-acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

28,97 g (46 mmol) des in Beispiel 1f) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure, 4,7 g Natriumbromid (46 mmol) und 10,59 g (92 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 300 ml Dimethylsulfoxid bei 50°C gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 18,98 g (92 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 Minuten voraktiviert. Zu der so hergestellten N-Hydroxysuccinimidester-Lösung gibt man eine Lösung von 35 6,16 g (3,83 mmol) der in Beispiel 26b) beschriebenen Titelverbindung und 20,34 g (200 mmol) Triethylamin in 25 ml Wasser und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen

setzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-1 Ultrafiltrationsmembran (cut off 1000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

5 Ausbeute: 16,15 g (92 % d. Th.)

H₂O-Gehalt: 11,3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35,11	H 5,19	N 12,53	S 0,70	F 7,05	Gd 20,58
10 gef.:	C 35,01	H 5,32	N 11,27	S 0,64	F 6,91	Gd 20,39

Tabelle 1:**Bestimmung der T¹-Relaxivity ausgewählter Verbindungen**

- 5 Die Relaxivity der folgenden Verbindungen wurde mit einem Minispec pc 20 (20 MHz, 0,47T) bei 37 °C in Humanplasma bestimmt und mit der von Gd-DTPA-Polylysin und Magnevist[®] als Vergleichssubstanzen verglichen. Da die erfindungsgemäßen Substanzen mehr als ein Metallatom enthalten, wurde die Relaxivity für Vergleichszwecke auf ein Metallatom normiert.

10

Substanz Beispiel Nr.	R ¹ [L/mmol * sec] bei 0.47 T und 37 °C
14 e)	19,3
8 b)	20,6
18 d)	23,0
19	21,4
25 f)	15,1
1 g)	19,5
26 d)	13,0
27	16,1
Magnevist [®]	4,8
Gd-DTPA-Polylysin	16,8

Beispiel 28**Lymphknoten-anreicherung am Meerschweinchen**

- 5 Der Gadolinium-Komplex des Beispiels 19 wurde 30 Min./ 90 Min. nach subkutaner Gabe (10 μmol Gesamtgadolinium/kg KG, Hinterpfote s.c.) an stimulierten Meerschweinchen (komplettes Freund-Adjuvant; jeweils 0,1 ml i.m. in den rechten und linken Ober- und Unterschenkel; 2 Wochen vor Gabe der Prüfsubstanz) hinsichtlich ihrer
- 10 Lymphknoten-anreicherung in drei aufeinanderfolgenden Lymphknotenstationen (popliteal, inguinal, iliakal) untersucht. Hierbei wurden die nachfolgend aufgelisteten Ergebnisse (Ermittlung der Gadolinium-Konzentration mittels ICP-AES) erhalten:

Gd-Anreicherung [$\mu\text{mol/l}$] in drei aufeinanderfolgenden Lymphknotenstationen 30 und 90 min nach interstitieller Applikation von 10 $\mu\text{mol/kg}$ (MW \pm SD, n=3)

15

Lymphknoten	Gd-Konzentration in [$\mu\text{mol/l}$]	
	30 min p.i.	90 min p.i.
popliteal	345 \pm 319	75 \pm 20
inguinal profund	43 \pm 41	9 \pm 2
iliakal	50 \pm 18	20 \pm 8
Blut	24 \pm 3	25 \pm 4
Urin	261 \pm 167	348 \pm 119

- Die mit dieser Verbindung erreichten lymphnodalen Akkumulationen übersteigen bei gleicher Dosierung die mit einem extrazellulären Kontrastmittel (Gd-DTPA) erzielten
- 20 Anreicherungen um den Faktor 5 - 7.

Beispiel 29**Retention des kontrastgebenden Metalls am Injektionsort**

25

Nach s.c. Gabe von 10 μmol Gesamtgadolinium (Beispiel 19)/kg Körpergewicht in die Meerschweinchenpfote wurde die Retention des Metalls am Injektionsort zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht.

**Gd-Anreicherung [% Dosis] am Applikationsort (Pfote),
nach interstitieller Applikation von 10 $\mu\text{mol/kg}$ (MW \pm SD, n=3)**

Substanz	Gadolinium-Konzentration an der Injektionsstelle (Pfote)		
	[% Dosis]		
	30 min p.i.	90 min p.i.	7 d p.i.
Beispiel 19	48,4 \pm 10,4 %	8,0 \pm 1,7 %	0,7 \pm 0,6 %

5

Beispiel 30

Ausscheidung des Kontrastmittels nach s.c. Gabe

10

Nach subkutaner Gabe von 10 μmol Gesamtgadolinium (Beispiel 19) /kg Körpergewicht in die Hinterpfote des Meerschweines wurde 7 Tage nach Applikation die Retention des Metalls in der Leber, in den Nieren sowie in der Milz untersucht.

15

**Gd-Anreicherung [% Dosis] in Leber, Nieren, Milz (7 d p.i.)
nach interstitieller Applikation von 10 $\mu\text{mol/kg}$ (MW \pm SD, n=2)**

Substanz	Gadolinium-Gehalt in den Organen 7 d p.i.		
	[% Dosis]		
	Leber	Nieren	Milz
Beispiel 19	0.09 \pm 0.09 %	0.06 \pm 0.04 %	0.00 \pm 0.01 %

20 **Beispiel 31**

Beispiel für einen in-vivo-Vergleich mit einem intravasalen und einem extrazellulären Kontrastmittel bei abgebundenen Nieren (Diffusibilität) an der Ratte

25 Die Eignung der im Beispiel 1g beschriebenen Verbindung als blood-pool-agent wird im folgenden Versuch gezeigt.

Als Versuchstiere dienten drei 250 g schwere, männliche (Schering-SPF-) Ratten. Den Tieren wurden die Nierengefäße abgebunden, um eine renale Eliminierung zu verhindern und bei angenommener vernachlässigbarer faekaler Eliminierung ein Maß für Diffusibilität der erfindungsgemäßen Formulierung aus dem Blut in das umgebende Gewebe zu erhalten.

- 5 Je Tier wurden 0.5 ml (jeweils 10 mmol/L) der folgenden Kontrastmittel-Lösung intravenös appliziert: Gemisch aus je 1 Teil der Verbindung des Beispiels 1g, im folgenden Verbindung 1 genannt, des intravasalen Kontrastmittels Eu-DTPA-Albumin, im folgenden Verbindung 2 genannt, und des extrazellulären Kontrastmittels Dy-DTPA, im folgenden Verbindung 3 genannt. Über einen Katheter in der Arteria carotis communis wurden
- 10 Blutproben zu folgenden Zeitpunkten entnommen: 15, 30, 45, 60, 90 sec, 3, 5, 10, 15 min p.i. In den gewonnenen Blutproben wurden jeweils parallel die Konzentrationen an Gadolinium (Gd), Europium (Eu) und Dysprosium (Dy) mittels Atomemissionsspektrometrie (ICP-AES) gemessen. Der im Blutraum verbliebene Anteil des intravasalen Kontrastmittels Verbindung 2 (Eu) wurde als 100 % gesetzt. Der im
- 15 Blutraum verbliebene Anteil der erfindungsgemäßen Formulierung Verbindung 1 (Gd) und der Verbindung 3 (Dy, extrazelluläre Vergleichssubstanz) konnte durch die unterschiedliche Markierung im gleichen Tier verglichen werden und wurde prozentual ins Verhältnis zur Konzentration der Verbindung 2 gesetzt. Damit liefern diese Daten Angaben über den Verbleib der Verbindungen im Intravasalraum.

- 20 Ergebnisse: Figur 1 zeigt den Blutspiegel (in $\mu\text{mol/l}$) der erfindungsgemäßen Formulierung im Vergleich zu Eu-DTPA-BSA und Dy-DTPA (jeweils 20 $\mu\text{mol/kg}$) an Ratten. Die Diffusion der erfindungsgemäßen Formulierung (Verbindung 1) in das Interstitium war im Vergleich zu Eu-DTPA-BSA (Verbindung 2) in der ersten Minute p.i. nur geringfügig
- 25 schneller, nahm im weiteren Versuchsverlauf jedoch deutlich zu. Im Vergleich zu Dy-DTPA (Verbindung 3) war sie während der gesamten Versuchsdauer langsamer. Vor allem zu den frühen Zeitpunkten wurden deutlich höhere Blutkonzentrationen der Verbindung 1 verglichen mit dem extrazellulären Kontrastmittel (Verbindung 2) erhalten.

- 30 Die Diffusibilität der erfindungsgemäßen Formulierung (Verbindung 1) aus dem Vasalraum in das umgebende Gewebe ist zwar größer verglichen zu dem "rein" intravasalen Kontrastmittel (Verbindung 2), jedoch deutlich geringer verglichen zu der frei diffusiblen, extrazellulären Verbindung 3 (siehe Tabelle 2). Dieser Diffusibilitätsversuch verdeutlicht die besondere Eignung der erfindungsgemäßen Formulierung als blood-pool-
- 35 Kontrastmittel zur diagnostischen Darstellung der Gefäße bzw. pathologischer Gefäßveränderungen (Angiographie).

Tabelle 2: Prozentsatz der im Blutraum verbliebenen Dosis.

	30 sec	3 min	10 min
Eu (Verbindung 2)	100%	100%	100%
Gd (Verbindung 1)	84%	62%	44%
Dy (Verbindung 3)	48%	25%	21%

5

Beispiel 32**Bluteliminationskinetik**

- 10 Die Blut-Eliminationskinetik der Verbindung des Beispiels 1g wurde an Ratten (Han. Wistar, Schering SPF, ≈ 250 g Körpergewicht) untersucht. Hierfür wurde nach einmaliger intravenöser Applikation (via einer Caudalvene) der Substanzen (Dosis: ≈ 100 μmol Metall pro kg Körpergewicht) die Substanzkonzentration im Blut (basierend auf dem Gd- bzw. Dy-Gehalt) über einen Zeitraum bis zu 120 Minuten p. i. mittels ICP-AES bestimmt. Die
- 15 pharmakokinetischen Parameter: Verteilungsvolumen (V_{ss}), Gesamtclearance (CL_{tot}) und Eliminationshalbwertszeit (t_b) wurden mit einem speziellen Computerprogramm (TOPFIT 2.0; Thomae, Schering, Gödecke) berechnet, wobei ein Zwei-Kompartiment-Distributionsmodell zu Grunde gelegt wurde.

- 20 Figur 2 zeigt die Elimination aus dem Blut (in % der injizierten Dosis) von Dy-DTPA (Dosis: 101 μmol Dy pro kg Körpergewicht, $n=3$) und der Verbindung des Beispiels 1g (Dosis: 96 μmol Gd pro kg Körpergewicht, $n=3$) nach einmaliger intravenöser Applikation der Substanzen bei Ratten (Han Wistar, Schering SPF, ≈ 250 g Körpergewicht). Die Gd- und Dy-Gehalte im Blut wurden mittels ICP-AES bestimmt.

25

- Im Vergleich zu Dy-DTPA (dem Dysprosium Analogon von Magnevist®) zeigte die Verbindung des Beispiels 1g eine deutlich langsamere Elimination aus dem Blut und außerdem ein kleineres Verteilungsvolumen. Es ist daher festzustellen, daß diese Verbindung überraschenderweise eine verlängerte Retention im Blutraum hat und daher als
- 30 "blood pool Kontrastmittel", z. B. zur Darstellung von Blutgefäßen mit geeigneten Techniken, und aufgrund der überraschend hohen Relaxivity ($r_{1, \text{Plasma}} \approx 19.5$ [$l \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot s^{-1}$]) hier auch in relativ kleinen Dosierungen von ≤ 50 μmol Gd pro kg Körpergewicht geeignet sein dürfte.

Tabelle 3: Pharmakokinetikparameter: Verteilungsvolumen (V_{ss}), Gesamtclearance (CL_{tot}) und Eliminationshalbwertszeit (t_{β}) von Dy-DTPA und Beispiel 1g. (Berechnet mit TOPFIT 2.0; Zwei-Kompartimentmodell).

5

	V_{ss} (l/kg)		CL_{tot} (ml/min*kg)		t_{α} (min)		t_{β} (min)	
	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD
Dy-DTPA	0.17	0.03	6.75	1.31	2.07	0.46	20.7	3.9
Beispiel 1g	0.09	0.01	0.41	0.08	4.06	0.80	168.8	49.3

Beispiel 33

10 Bluteliminationskinetik

Die Blut-Eliminationskinetik der Verbindung des Beispiels 19 wurde an Ratten (Han. Wistar, Schering SPF, ≈ 250 g Körpergewicht) untersucht. Hierfür wurde nach einmaliger intravenöser Applikation (via einer Caudalvene) der Substanzen (Dosis: ≈ 100 μ mol Metall pro kg Körpergewicht) die Substanzkonzentration im Blut (basierend auf dem Metallgehalt) über einen Zeitraum bis zu 120 Minuten p. i. mittels ICP-AES bestimmt. Die pharmakokinetischen Parameter: Verteilungsvolumen (V_{ss}), Gesamtclearance (CL_{tot}) und Eliminationshalbwertszeit (t_{β}) wurden mit einem speziellen Computerprogramm (TOPFIT 2.0; Thomae, Schering, Gödecke) berechnet, wobei ein Zwei-Kompartiment-Distributionsmodell zu Grunde gelegt wurde.

Figur 3 zeigt die Elimination aus dem Blut (in % der injizierten Dosis) von Dy-DTPA (Dosis: 101 μ mol Dy pro kg Körpergewicht, $n=3$) und der Verbindung des Beispiels 19 (Dosis: 96 μ mol Gd pro kg Körpergewicht, $n=3$) nach einmaliger intravenöser Applikation der Substanzen bei Ratten (Han Wistar, Schering SPF, ≈ 250 g Körpergewicht).

Die Gd- und Dy-Gehalte im Blut wurden mittels ICP-AES bestimmt.

Im Vergleich zu Dy-DTPA (dem Dysprosium Analogon von Magnevist[®]) zeigte die Verbindung des Beispiels 19 eine deutlich langsamere Elimination aus dem Blut und außerdem ein kleineres Verteilungsvolumen. Es ist daher festzustellen, daß diese Verbindung überraschenderweise eine verlängerte Retention im Blutraum hat und daher als

"blood pool Kontrastmittel", z. B. zur Darstellung von Blutgefäßen mit geeigneten Techniken, und aufgrund der überraschend hohen Relaxivity ($r_{1, \text{Plasma}}: \approx 19.5 [\text{l} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}]$) hier auch in relativ kleinen Dosierungen von $\leq 50 \mu\text{mol Gd pro kg Körpergewicht}$ geeignet sein dürfte.

5

Tabelle 4: Pharmakokinetikparameter: Verteilungsvolumen (V_{ss}), Gesamtclearance (CL_{tot}) und Eliminationshalbwertszeit (t_{β}) von Dy-DTPA und von Beispiel 1g. (Berechnet mit TOPFIT 2.0; Zwei-Kompartimentmodell).

	$V_{ss} (\text{l/kg})$		$CL_{tot} (\text{ml/(min} \cdot \text{kg)})$		$t_{\alpha} (\text{min})$		$t_{\beta} (\text{min})$	
	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD
Dy-DTPA	0.17	0.01	6.90	0.31	1.48	0.27	18.5	0.6
Beispiel 19	0.12	0.01	0.94	0.06	2.52	0.29	89.2	9.6

10

Beispiel 34

Kontrastmittelgestützte MR Angiographie

Die Untersuchungen zur kontrastmittelgetützten MR Angiographie wurden an einem experimentellen MRT System (SISCO SIS 85, 2.0 Tesla) mit einer 3 D FLASH Technik (10/2.6/40°) durchgeführt.

15

Um die Wirksamkeit von Kontrastmitteln zur Darstellung von Blutgefäßen zu bestimmen, wurden narkotisierte (Rompun® + Ketavet®, 1 + 1, v/v; $\approx 1 \text{ ml pro kg Körpergewicht}$, i. m.) Ratten (Han. Wistar; $\approx 200 \text{ g Körpergewicht}$) MR-tomographisch untersucht.

20

Figur 4 zeigt Abbildungen dieses Experiments. Die MIP (maximal intensity projection)-Bilder wurden berechnet aus den 3 D FLASH Experimenten vor (links) und direkt nach einmaliger i.v. Applikation von $50 \mu\text{mol / kg}$ (mitte) bzw. $100 \mu\text{mol / kg}$ (rechts) der Substanz aus Beispiel 1 g.

25

Vor Kontrastmittelapplikation waren keinerlei Blutgefäße zu erkennen (links). Nach einmaliger intravenöser Applikation war ein ausgeprägter Signalanstieg in den Blutgefäßen und eine deutliche Kontrastierung zum Normalgewebe zu erkennen (mitte und rechts).

Es konnte ein ausgeprägter Signalanstieg in den Blutgefäßen nach der Applikation festgestellt werden, der die Darstellung einer Vielzahl von Blutgefäßen ermöglichte.

Patentansprüche

1. Oligomere, perfluoralkylhaltige Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



worin

- 10 • A ein Molekülteil ist, der 2 - 6 Metallkomplexe enthält, die direkt oder über einen Linker an ein Stickstoffatom einer ringförmigen Gerüstkette gebunden sind

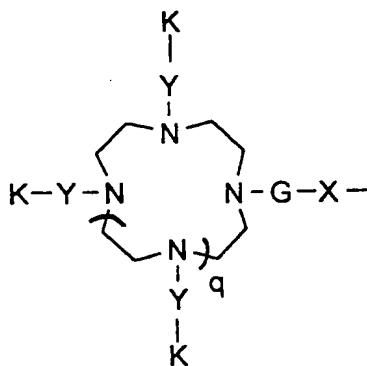
und

- 15 • R^F eine perfluorierte, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit der Formel $-C_nF_{2n}E$ ist, in der
E ein endständiges Fluor-, Chlor-, Brom-, Jod- oder Wasserstoffatom darstellt
und n für die Zahlen 4 - 30 steht,

20

dadurch gekennzeichnet,

daß das Molekülteil A die folgende Struktur aufweist:



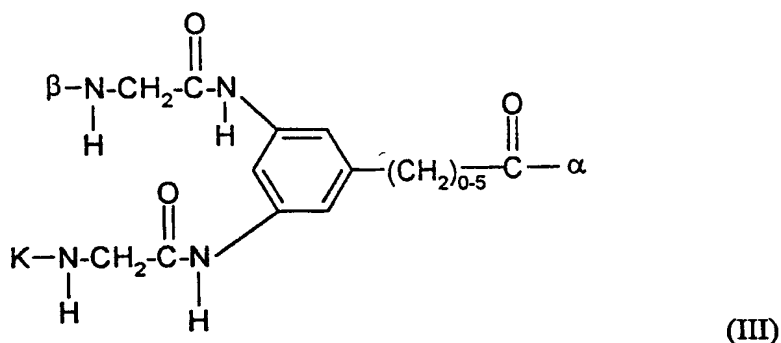
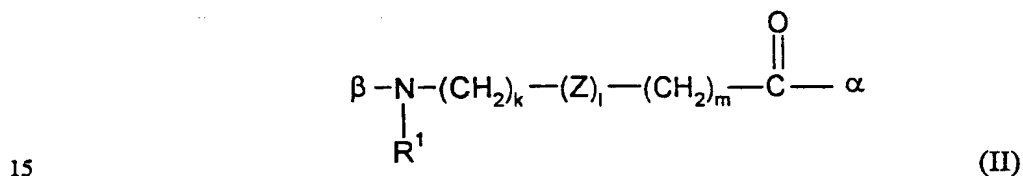
25

wobei

- q eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

- K für einen Komplexbildner oder Metallkomplex oder deren Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide steht,
- X eine direkte Bindung zur Perfluoralkylgruppe, eine Phenylengruppe oder eine C₁-C₁₀-Alkylenkette ist, die gegebenenfalls 1 - 15 Sauerstoff-, 1 - 5 Schwefelatome, 1 - 10 Carbonyl-, 1 - 10 (NR)-, 1 - 2 NRSO₂-, 1 - 10 CONR-, 1 Piperidin-, 1 - 3 SO₂-, 1 - 2 Phenylengruppen enthält oder gegebenenfalls durch 1 - 3 Reste R^F substituiert ist, worin R für ein Wasserstoffatom, eine Phenyl-, Benzyl- oder eine C₁-C₁₅-Alkylgruppe steht, die gegebenenfalls 1 - 2 NHCO-, 1 - 2 CO-Gruppen, 1 - 5 Sauerstoffatome enthält und gegebenenfalls durch 1 - 5 Hydroxy-, 1 - 5 Methoxy-, 1 - 3 Carboxy-, 1 - 3 R^F-Reste substituiert ist

- Y eine direkte Bindung oder eine Kette der allgemeinen Formel II oder III ist:



worin

- 20 ■ R¹ ein Wasserstoffatom, eine Phenylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine C₁-C₇ Alkylgruppe ist, die gegebenenfalls substituiert ist mit einer Carboxy-, einer Methoxy- oder einer Hydroxygruppe,
- 25 ■ Z eine direkte Bindung, eine Polyglycolethergruppe mit bis zu 5 Glycoleinheiten oder ein

Molekülteil der allgemeinen Formel IV ist



5 worin R^2 eine C_1 - C_7 -Carbonsäure, eine Phenylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine $-(CH_2)_{1-5}$ -NH-K-Gruppe ist,

- α die Bindung an das Stickstoffatom der Gerüstkette, β die Bindung zum Komplexbildner oder Metallkomplex K darstellt,
- und in der die Variablen k und m für natürliche Zahlen zwischen 0 und 10 und l für 0 oder 1 stehen,

10

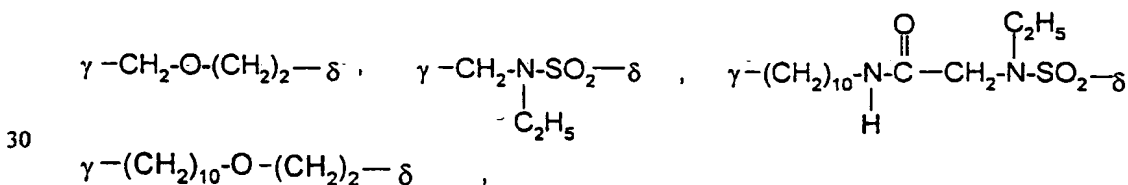
und wobei

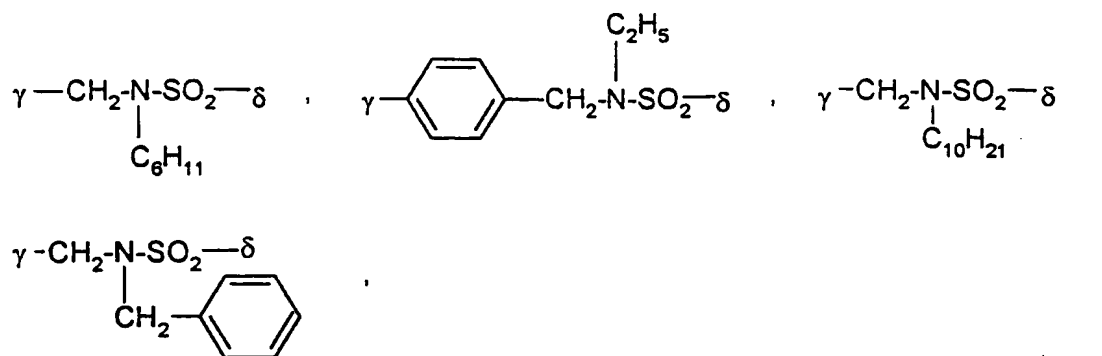
- G eine CO- oder SO_2 -Gruppe ist.

15 2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß q die Zahl 1 ist.

20 3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Molekülteil X eine Alkylenkette ist, die 1 - 10 CH_2CH_2O - oder 1 - 5 $COCH_2NH$ -Gruppen enthält.

25 4. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Molekülteil X eine direkte Bindung ist oder eine der folgenden Strukturen aufweist:





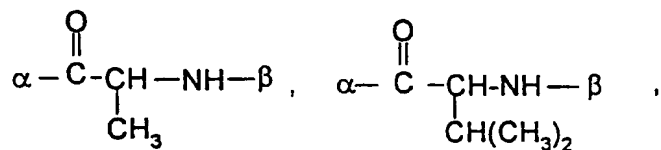
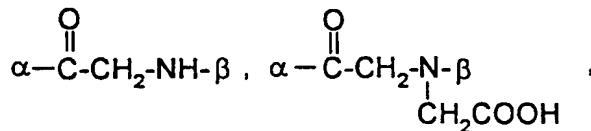
5

wobei

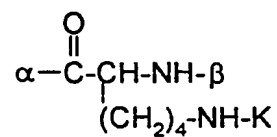
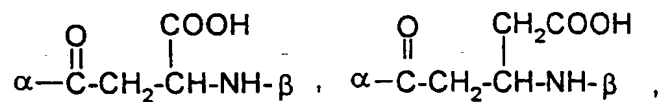
 γ an G und δ an R^{F} bindet.

- 10 5. Verbindungen gemäß Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
daß Y ein Molekülteil mit einer der folgenden Strukturen ist:

15

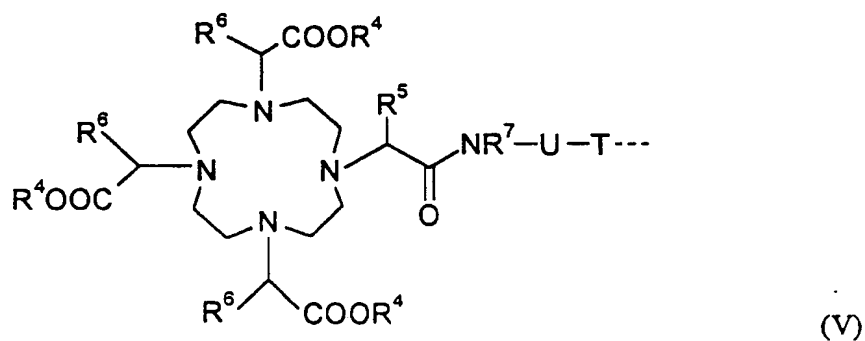


20

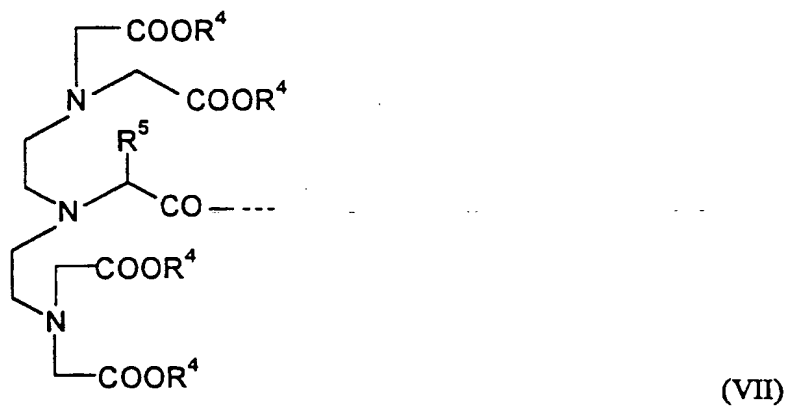
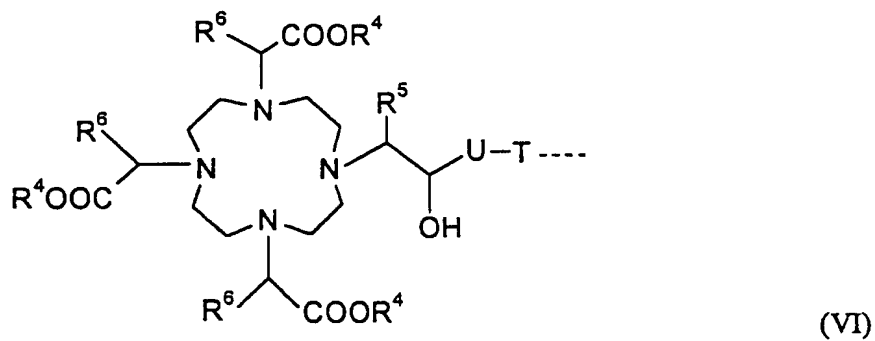


6. Verbindungen gemäß Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
daß K einen Komplex der allgemeinen Formel V, VI, VII oder VIII darstellt,

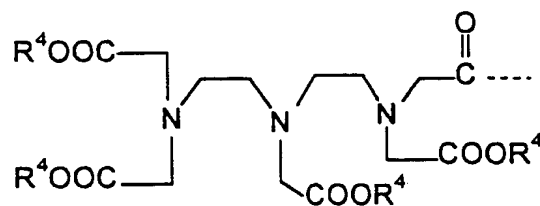
5



10



15



(VIII)

wobei

- 5 • R^4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Elemente der Ordnungszahlen 20 - 32, 37 - 39, 42 - 44, 49 oder 57 - 83 ist,
 - R^5 ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C_1 - C_{30} -Alkylkette ist, die gegebenenfalls substituiert ist durch 1 - 5 Hydroxy-, 1 - 3 Carboxy- oder 1 Phenylgruppe(n) und/oder gegebenenfalls durch 1 - 10 Sauerstoffatome, 1 Phenyl- oder 1 Phenylenoxygruppe unterbrochen ist
 - 10 • R^6 ein Wasserstoffatom, ein geradkettiger oder verzweigter C_1 - C_7 -Alkylrest, ein Phenyl- oder Benzylrest ist,
 - 15 • R^7 ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe ist, die gegebenenfalls substituiert ist durch eine Hydroxy- oder Carboxygruppe,
 - U eine gegebenenfalls 1 - 5 Imino-, 1 - 3 Phenyl-, 1 - 3 Phenylenoxy-, 1 - 3 Phenylenimino-, 1 - 5 Amid-, 1 - 2 Hydrazid-, 1 - 5 Carbonyl-, 1 - 5 Ethylenoxy-, 1 Harnstoff-, 1 Thioharnstoff-, 1 - 2 Carboxyalkylimino-, 1 - 2 Estergruppen, 1 - 10 Sauerstoff-, 1 - 5 Schwefel- und/oder 1 - 5 Stickstoffatome enthaltende und/oder gegebenenfalls durch 1 - 5 Hydroxy-, 1 - 2 Mercapto-, 1 - 5 Oxo-, 1 - 5 Thioxo-, 1 - 3 Carboxy-, 1 - 5 Carboxyalkyl-, 1 - 5 Ester- und/oder 1 - 3 Aminogruppen
 - 20 substituierte, geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C_1 - C_{20} -Alkylengruppe ist, wobei die gegebenenfalls enthaltenen Phenylengruppen durch 1 - 2 Carboxy-, 1 - 2 Sulfon- oder 1 - 2 Hydroxygruppen substituiert sein können
 - T für eine -CO- β -, -NHCO- β oder -NHCS- β -Gruppe steht, wobei β die
 - 30 Bindungsstelle an Y darstellt.
7. Verbindungen gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet,

daß die für U stehende C₁-C₂₀-Alkylenkette die Gruppen
 -CH₂NHCO-, -NHCOCH₂O-, -NHCOCH₂OC₆H₄-, -N(CH₂CO₂H)-,
 -CH₂OCH₂-,
 -NHCOCH₂C₆H₄-, -NHCSNHC₆H₄-, -CH₂OC₆H₄-, -CH₂CH₂O-
 5 enthält und/oder durch die Gruppen -COOH, -CH₂COOH
 substituiert ist.

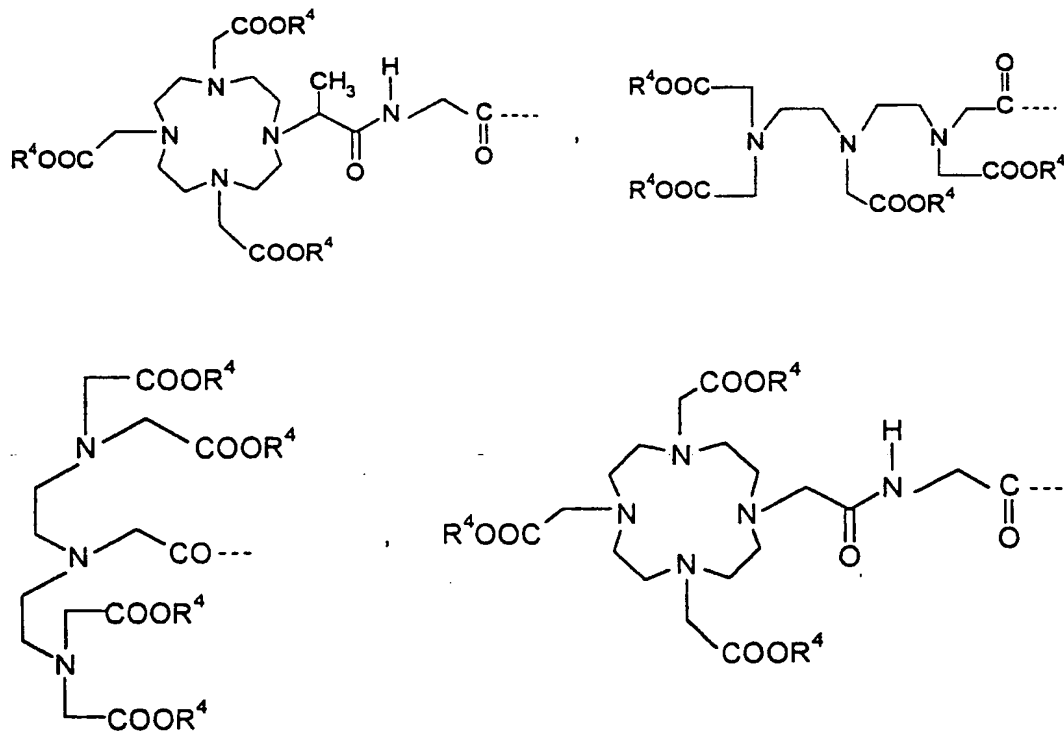
8. Verbindungen gemäß Anspruch 6,
 dadurch gekennzeichnet,

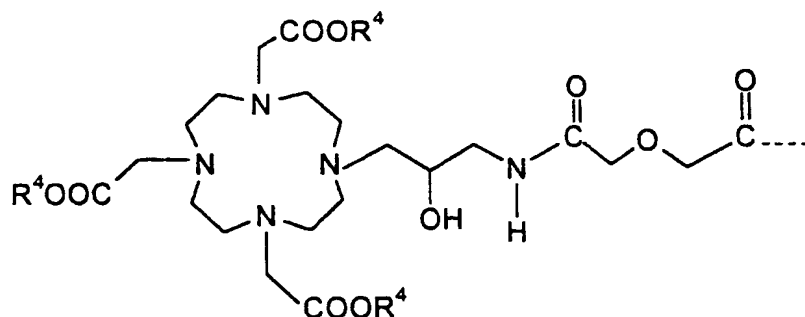
daß U für eine

-CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -C₆H₄-, -C₆H₁₀-, -CH₂C₆H₄-,
 -CH₂NHCOCH₂CH(CH₂CO₂H)-C₆H₄-,
 -CH₂NHCOCH₂OCH₂-,
 -CH₂NHCOCH₂C₆H₄-gruppe steht.

9. Verbindungen gemäß Anspruch 1,
 dadurch gekennzeichnet,

daß K eine der folgenden Strukturen aufweist:

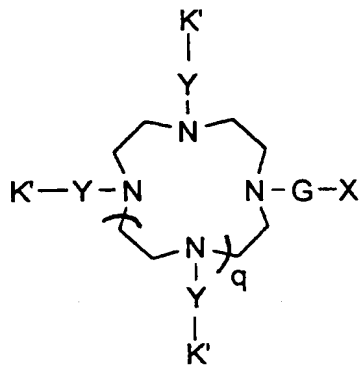




10. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9,
dadurch gekennzeichnet,
5 daß die Perfluoralkylkette R^F $-C_6F_{13}$, $-C_8F_{17}$, $-C_{10}F_{21}$ oder $-C_{12}F_{25}$ ist.
11. Verfahren zur Herstellung von perfluorhaltigen Verbindungen der allgemeinen
Formel I,
dadurch gekennzeichnet,
10 daß man Verbindungen der allgemeinen Formel I'



- 15 worin A' für einen Rest



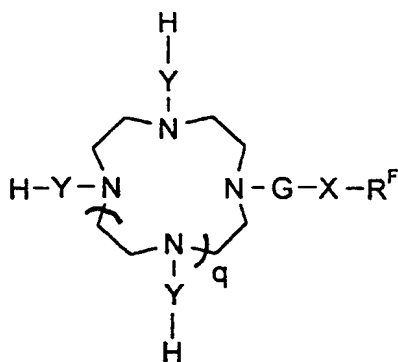
- 20 steht und K' für K steht mit R^4 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer
Carboxyschutzgruppe,
nach Abspaltung der gegebenenfalls vorhandenen Schutzgruppen in an sich bekannter
Weise mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elementes der

Ordnungszahlen 20 - 32, 37 - 39, 42 - 44, 49 oder 57 - 83 umgesetzt und gegebenenfalls anschließend in den so erhaltenen Komplexverbindungen noch vorhandene acide Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Kationen von anorganischen und/oder organischen Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamiden substituiert.

5

12. Verfahren zur Herstellung von perfluoralkylhaltigen Verbindungen der allgemeinen Formel I,
dadurch gekennzeichnet,
daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel I"

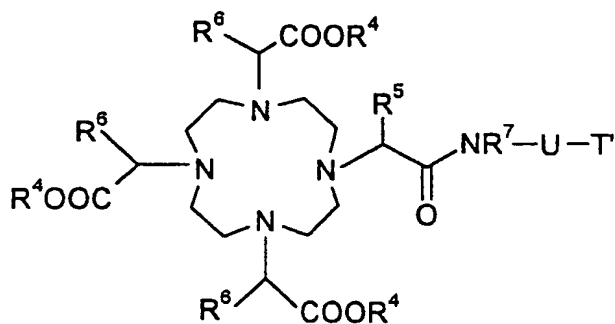
10



(I'')

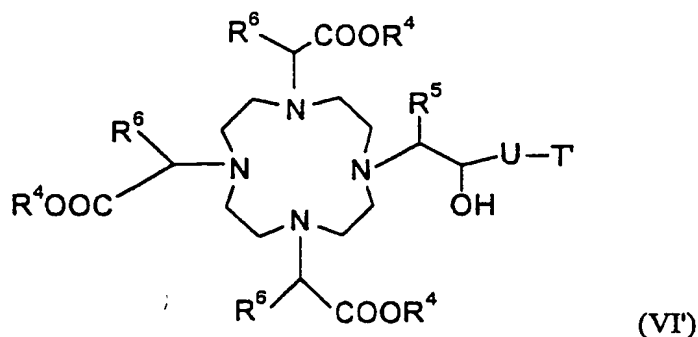
15

mit einem Komplex V' oder VI' umgesetzt,



(V')

20



wobei T' für eine -C*O-, -COOH, -N=C=O- oder -N=C=S-Gruppe und -C*O für eine aktivierte Carboxylgruppe steht,
 mit der Maßgabe, daß mindestens zwei (bei zweiwertigen Metallen) bzw. drei (bei dreiwertigen Metallen) der Substituenten R⁴ für ein Metallionenäquivalent der oben genannten Elemente stehen und daß gewünschtenfalls weitere Carboxylgruppen in Form ihrer Salze mit anorganischen und/oder organischen Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamiden vorliegen.

13. Pharmazeutische Mittel enthaltend mindestens eine physiologisch verträgliche Verbindung gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen.
14. Verwendung von mindestens einer physiologisch verträglichen Verbindung gemäß Anspruch 1 oder eines pharmazeutischen Mittels gemäß Anspruch 13 als Kontrastmittel in der ¹H-NMR-Diagnostik und -Spektroskopie.
15. Verwendung von mindestens einer physiologisch verträglichen Verbindung gemäß Anspruch 1 oder eines pharmazeutischen Mittels gemäß Anspruch 13 als Kontrastmittel in der Röntgendiagnostik.
16. Verwendung von mindestens einer physiologisch verträglichen Verbindung gemäß Anspruch 1 oder eines pharmazeutischen Mittels gemäß Anspruch 13 als pharmazeutisches Mittel für Radio-Diagnostik und -Therapie.
17. Verwendung gemäß Anspruch 14 oder 15 als blood-pool-agent.
18. Verwendung gemäß Anspruch 14 oder 15 als Lymphographikum.

19. Verfahren zur Herstellung der pharmazeutischen Mittel gemäß Anspruch 13,
dadurch gekennzeichnet, daß man die in Wasser oder physiologischer Salzlösung
vorliegenden perfluoralkylhaltigen Verbindungen, gegebenenfalls mit den in der
5 Galenik üblichen Zusätzen, in eine für die enterale oder parenterale Applikation
geeignete Form bringt.

1/4

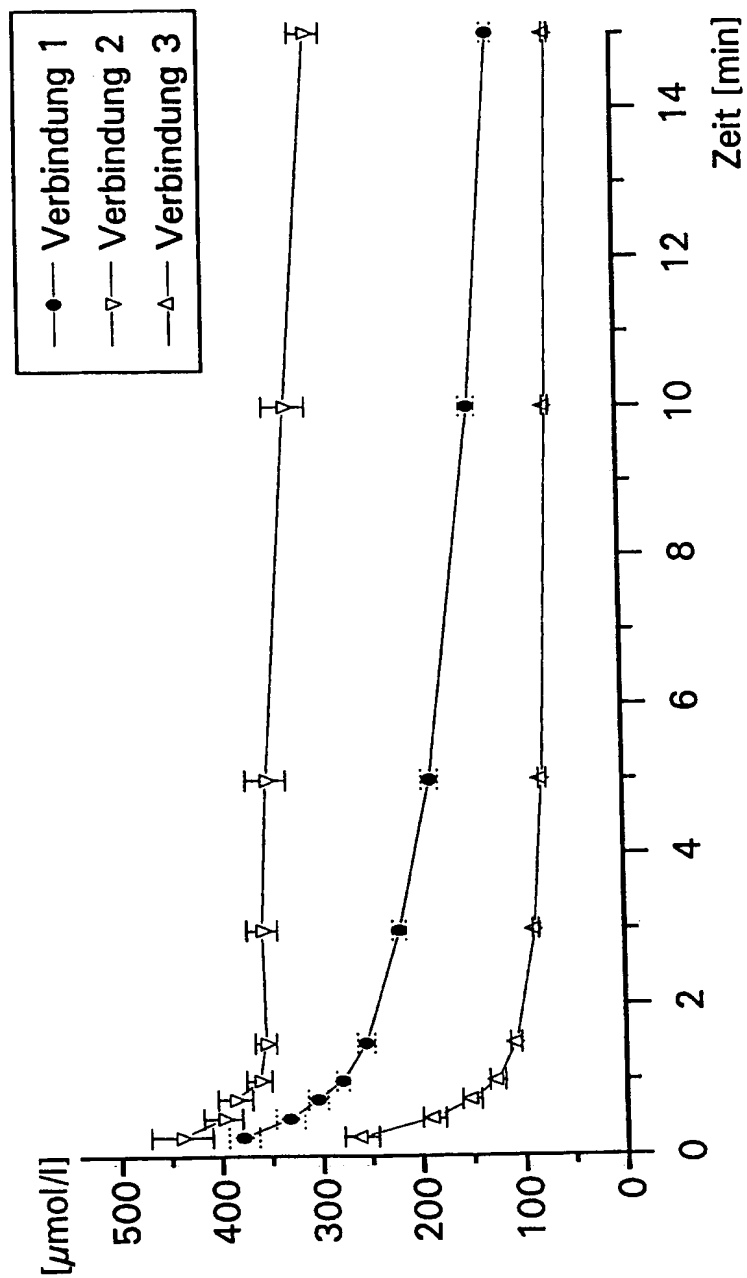
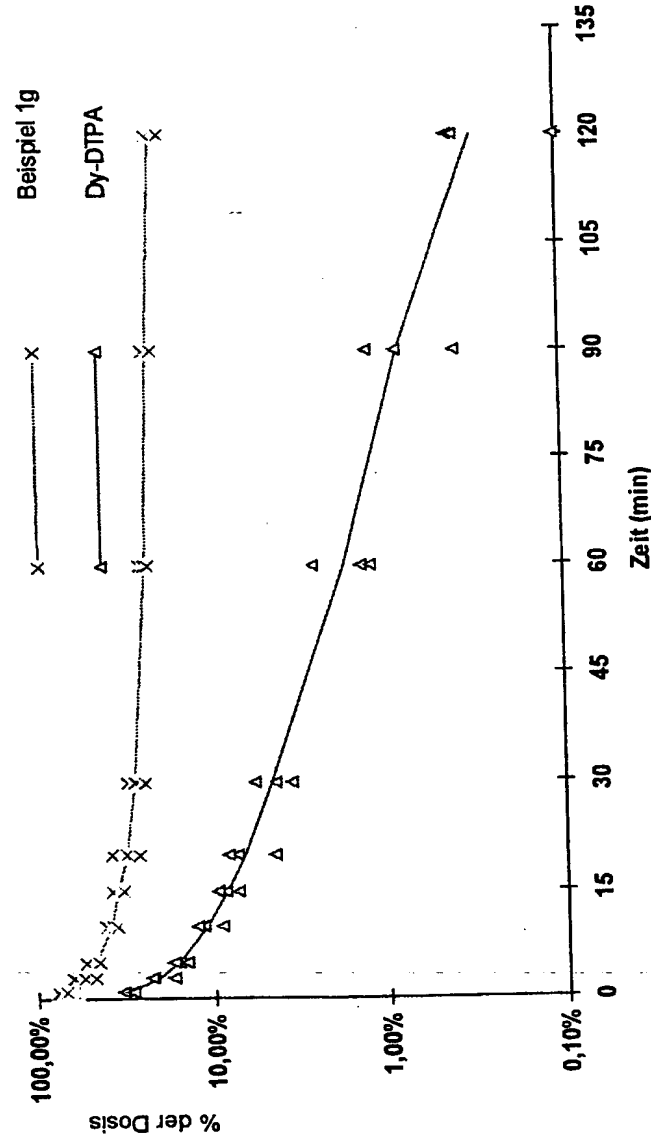


Fig. 1

ERSATZBLATT (REGEL 26)

Fig. 2



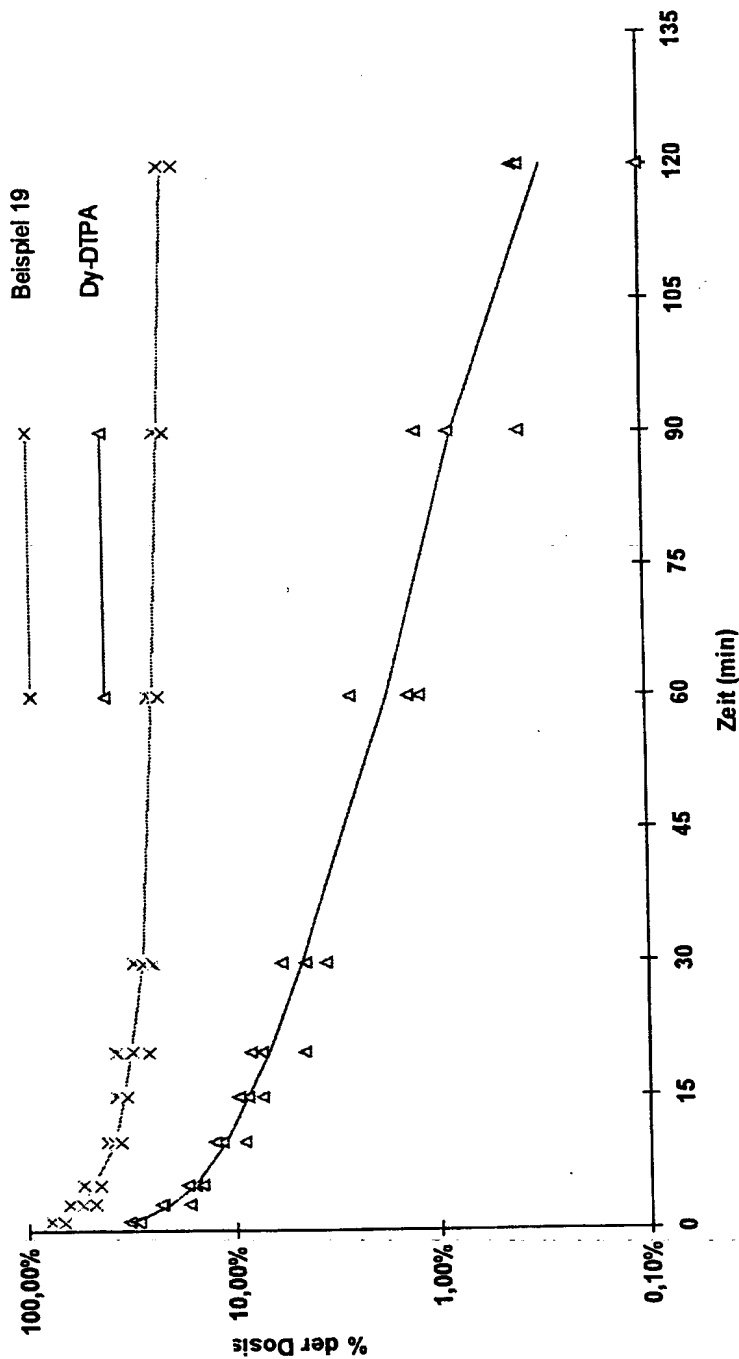
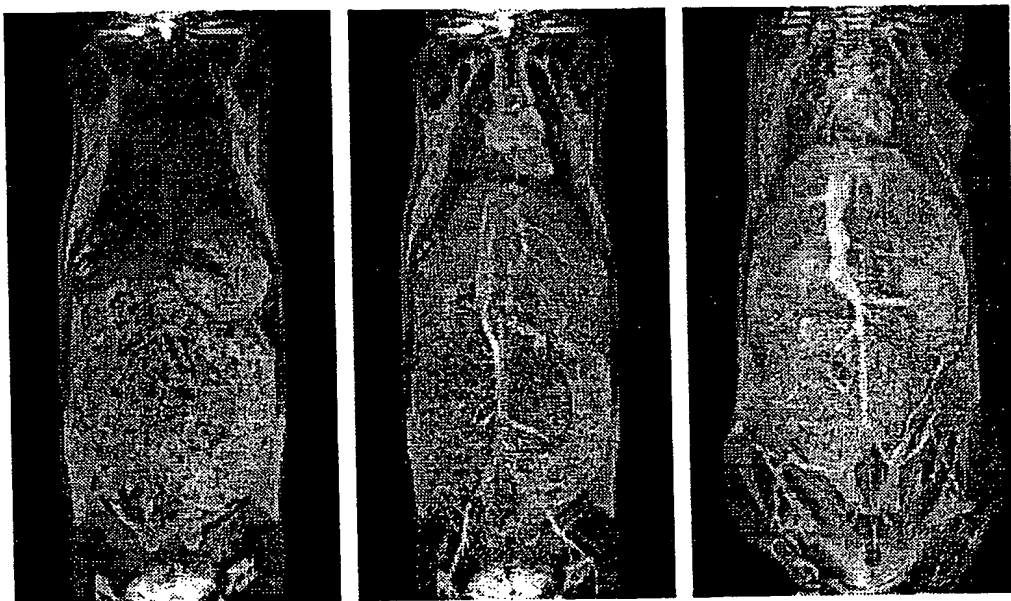


Fig. 3

Fig. 4

BEST AVAILABLE COPY



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/03143

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K49/00 A61K49/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 43 17 588 A (SCHERING AG) 1 December 1994 see claims 1-8; examples 1-5 ---	1
P, Y	DE 196 03 033 A (SCHERING AG) 24 July 1997 see claims 1-11; examples 1- ---	1
P, Y	DE 196 08 278 A (SCHERING AG) 28 August 1997 see claims 1-18; examples ---	1
Y	DE 195 25 924 A (SCHERING AG) 9 January 1997 see the whole document ---	1
Y	DE 195 21 945 A (SCHERING AG) 19 December 1996 see the whole document -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"8" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 November 1998

Date of mailing of the international search report

03/12/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Veronese, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/03143

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4317588 A	01-12-1994	AT 159522 T	15-11-1997
		CA 2163643 A	08-12-1994
		DE 59404438 D	27-11-1997
		WO 9427978 A	08-12-1994
		EP 0700393 A	13-03-1996
		ES 2110753 T	16-02-1998
		GR 3025610 T	31-03-1998
		JP 8511248 T	26-11-1996
		NO 954736 A	23-11-1995
		US 5690909 A	25-11-1997
DE 19603033 A	24-07-1997	AU 1597797 A	11-08-1997
		WO 9726017 A	24-07-1997
		EP 0874645 A	04-11-1998
		NO 983287 A	21-09-1998
DE 19608278 A	28-08-1997	AU 1769297 A	10-09-1997
		WO 9730969 A	28-08-1997
DE 19525924 A	09-01-1997	AU 6358696 A	05-02-1997
		CA 2225959 A	23-01-1997
		CZ 9800003 A	15-04-1998
		WO 9702051 A	23-01-1997
		EP 0836485 A	22-04-1998
		NO 980002 A	04-03-1998
		PL 324342 A	25-05-1998
		US 5820849 A	13-10-1998
DE 19521945 A	19-12-1996	WO 9641830 A	27-12-1996
		EP 0832150 A	01-04-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03143

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K49/00 A61K49/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 43 17 588 A (SCHERING AG) 1. Dezember 1994 siehe Ansprüche 1-8; Beispiele 1-5 ---	1
P, Y	DE 196 03 033 A (SCHERING AG) 24. Juli 1997 siehe Ansprüche 1-11; Beispiele 1- ---	1
P, Y	DE 196 08 278 A (SCHERING AG) 28. August 1997 siehe Ansprüche 1-18; Beispiele ---	1
Y	DE 195 25 924 A (SCHERING AG) 9. Januar 1997 siehe das ganze Dokument ---	1
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. November 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

03/12/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Veronese, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03143

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 195 21 945 A (SCHERING AG) 19. Dezember 1996 siehe das ganze Dokument -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03143

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4317588 A	01-12-1994	AT 159522 T CA 2163643 A DE 59404438 D WO 9427978 A EP 0700393 A ES 2110753 T GR 3025610 T JP 8511248 T NO 954736 A US 5690909 A	15-11-1997 08-12-1994 27-11-1997 08-12-1994 13-03-1996 16-02-1998 31-03-1998 26-11-1996 23-11-1995 25-11-1997
DE 19603033 A	24-07-1997	AU 1597797 A WO 9726017 A EP 0874645 A NO 983287 A	11-08-1997 24-07-1997 04-11-1998 21-09-1998
DE 19608278 A	28-08-1997	AU 1769297 A WO 9730969 A	10-09-1997 28-08-1997
DE 19525924 A	09-01-1997	AU 6358696 A CA 2225959 A CZ 9800003 A WO 9702051 A EP 0836485 A NO 980002 A PL 324342 A US 5820849 A	05-02-1997 23-01-1997 15-04-1998 23-01-1997 22-04-1998 04-03-1998 25-05-1998 13-10-1998
DE 19521945 A	19-12-1996	WO 9641830 A EP 0832150 A	27-12-1996 01-04-1998